

日本特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

FEb 11 2002

1999年 9月29日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第277384号

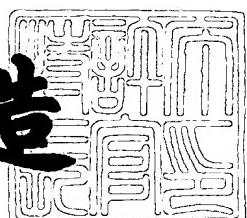
出願人

Applicant(s):

三菱ウェルファーマ株式会社

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3106274

【書類名】 特許願  
【整理番号】 F3222  
【提出日】 平成11年 9月29日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D307/78  
C07D403/12  
【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内  
【氏名】 西山 朗  
【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内  
【氏名】 坊ヶ内 昌宏  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府枚方市招提大谷二丁目 25番1号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内  
【氏名】 黒板 孝信  
【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内  
【氏名】 美濃口 正典  
【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内  
【氏名】 森尾 保徳  
【特許出願人】  
【識別番号】 000006725  
【氏名又は名称】 吉富製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100066304

【弁理士】

【氏名又は名称】 高宮城 勝

【電話番号】 06-6201-1908

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第166160号

【出願日】 平成11年 6月14日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013114

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000146

【プルーフの要否】 要

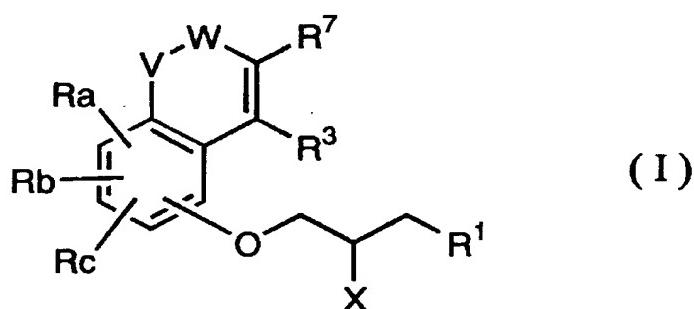
【書類名】 明細書

【発明の名称】 複素芳香環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



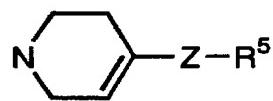
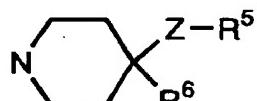
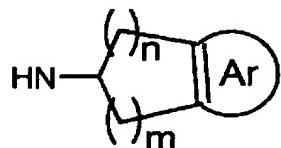
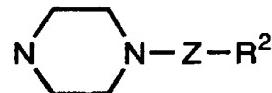
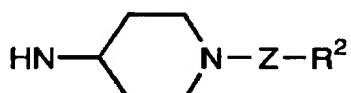
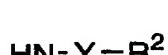
により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化2】



(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。)

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

A<sub>r</sub>は、置換基を有してもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

R<sup>5</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

Zは、存在しないか、またはCH<sub>2</sub>を示す。

R<sup>6</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲンを示す。

VはCH<sub>2</sub>、O、SまたはN-R<sup>4</sup>（式中、R<sup>4</sup>は水素または炭素数1～18個のアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。）を示す。

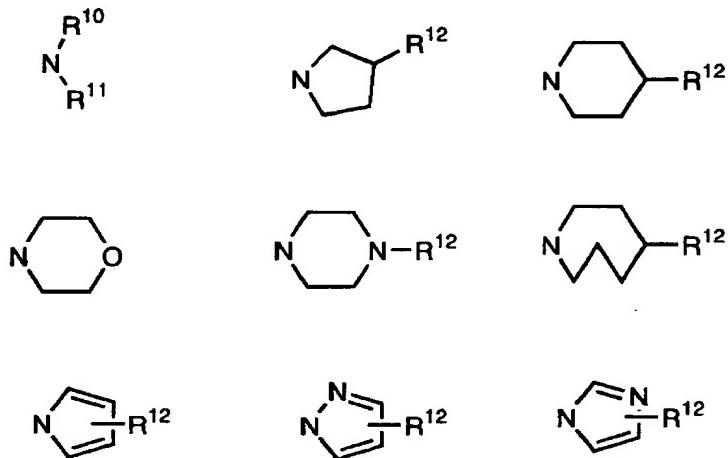
Wは存在しないか、あるいはCH<sub>2</sub>またはCOを示す。

または、VとWは直接結合することなく、V、Wはそれぞれ水素原子を示す。

R<sup>7</sup>は、炭素数1～4個のヒドロキシアルキル基、アシル基、置換基を有してもよい飽和または不飽和の複素環基、置換基を有してもよい縮合複素環基、または式-Q-R<sup>9</sup>を示す。

（式中、QはCO、CS、CH<sub>2</sub>またはSO<sub>2</sub>を示す。R<sup>9</sup>は、次の式で表される基を示す。）

## 【化3】



(式中、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。R<sup>12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシル基を示す。)

R a, R b, R c は同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

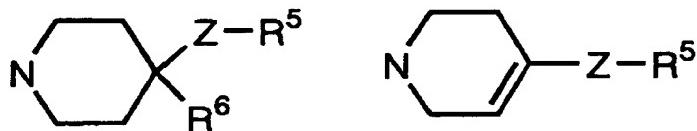
ただし、VとWが直接結合することなく、V, Wがそれぞれ水素原子を示す場合、R<sup>7</sup> は式-CO-R<sup>9</sup> ではない。

【請求項2】 一般式(I)において、各記号の定義が次の通りである請求項1記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

Xはヒドロキシ基を示す。

R<sup>1</sup> は、次の式で表される基を示す。

## 【化4】



(式中、 $\text{R}^5$  は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。  
Zは存在しない。 $\text{R}^6$  は水素を示す。)

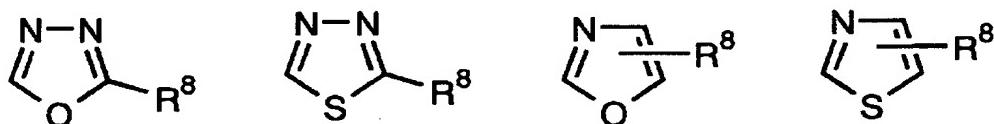
$\text{R}^3$  は水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す。

Vは $\text{CH}_2$ 、O、Sまたは $\text{N}-\text{R}^4$  ( $\text{R}^4$  は水素または炭素数1～6の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。) を示す。

Wは存在しない。

$\text{R}^7$  は、次の式で表される基を示す。

## 【化5】

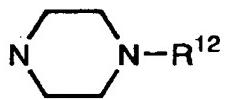
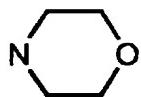
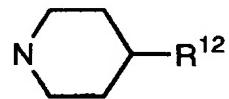
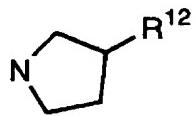
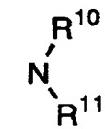


(式中、 $\text{R}^8$  は水素、フェニル基、炭素数1～4個のアルキル基または炭素数1～2個のハロゲン化アルキル基を示す。)

または、 $\text{R}^7$  は式 $-\text{CO}-\text{R}^9$  を示す。

式中、 $\text{R}^9$  は、次の式で表される基を示す。

## 【化6】



(式中、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。R<sup>12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシリル基を示す。)

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>はいずれも水素原子を示す。

## 【請求項3】

- 1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン、  
 4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン、  
 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド、  
 1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)ピロリジン  
 、  
 4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)モルホリン  
 、  
 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド、

4-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン、

7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド、

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド、

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチル-1-メチル-インドール-2-カルボキサミド、

1-(2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンゾ(

b) フラン-4-イルオキシ) -3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール、

3-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジノ)-1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール、

1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジノ)-3-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール、および

3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジノ)-1-(2-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール

から選ばれる請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

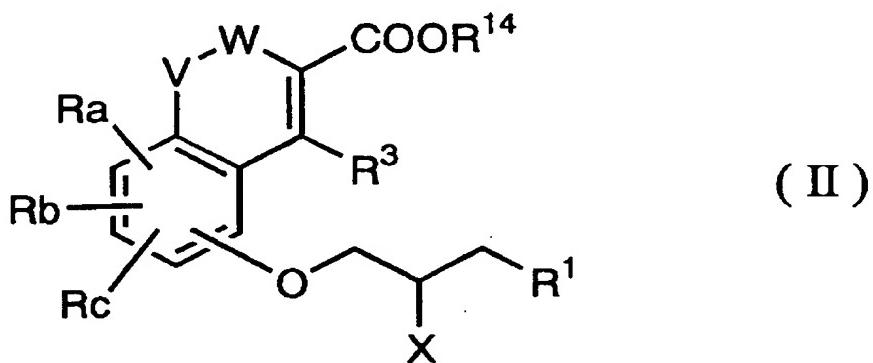
【請求項4】 請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物からなる医薬。

【請求項5】 ヒトを含む哺乳動物のうつ症状を改善するうつ病治療薬である請求項4記載の医薬。

【請求項6】 請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から選択された抗うつ作用を有する化合物と薬学的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

【請求項7】 一般式 (II)

【化7】



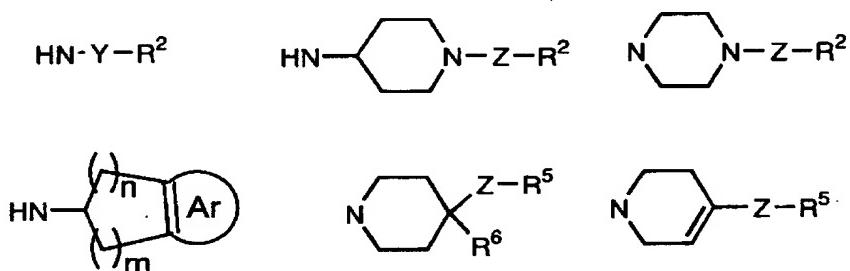
により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化8】



(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Arは、置換基を有してもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

$R^5$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

$Z$  は、存在しないか、または  $CH_2$  を示す。

$R^6$  は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

$R^3$  は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲン原子を示す。

$V$  は  $CH_2$  、O、S または  $N-R^4$  (式中、 $R^4$  は水素または炭素数1～18個のアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。) を示す。

$W$  は存在しないか、あるいは  $CH_2$  または  $CO$  を示す。

または、 $V$  と  $W$  は直接結合することなく、 $V$ 、 $W$  はそれぞれ水素原子を示す。

$R^{14}$  は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  は同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、5-ヒドロキトリプタミン(5-HT)神経伝達に作用する化合物に関する。詳しくは、本発明は中枢神経系における5-ヒドロキトリプタミン1A(5-HT<sub>1A</sub>)受容体に選択的なアフィニティーを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ5-HTの取込みを阻害する活性を有する医薬として有用な新規なフェノキシプロピルアミン誘導体、および当該化合物を含有するうつ病等の治療薬に関する。5-ヒドロキトリプタミン(5-HT)は「セロトニン」としても知られている。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してアンタゴニスト活性を示し、同時に5-HTの再取り込みを阻害する活性を有する化合物として、たとえば1-(4-インドリルオ

キシ) - 3 - (4 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール誘導体 (EP0722941)、4 - (4-フルオロフェニ) - 1 - (6-メチルアミノインダン-1-イルメチル) ピペリジン誘導体 (WO95/33721)、3, 6-ジヒドロ-N-メチル-N-(5-クロロ-2-ピリジニル) - 4 - (1-ナフタレニル) - 1 - (2H) ピリジンプロパンアミン誘導体 (米国特許第5472966)、3 - (5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル) - 5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]チアゾール誘導体 (WO97/02269)、S - (-) - N - (2 - (3 - (2-ナフチル) ピロリジノ) エチル) - N - (2-ピリジル) シクロヘキサンカルボキシアミド誘導体 (WO97/40038)、(R) - 3 - (N-シクロペンチル-N-n-プロピルアミノ) - 8-フルオロ-5-N-メチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン誘導体 (WO96/33710)、3 - (2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) ベンジリデン) - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体 (WO97/36867)、1 - (4-インドリルオキシ) - 3 - [4-ヒドロキシ-4 - (2-ナフチル) ピペリジノ] プロパン-2-オール誘導体 (WO97/48698) などが知られている。

#### 【0003】

また、特開昭62-116557号公報には、セロトニン受容体およびムスカリリン様アセチルコリン受容体に対する結合能を有し、老年痴呆、アルツハイマー病、脳血管性痴呆などの治療に用いられる2-ヒドロキシ-1-[2-(2-オキソ-4-ピロリジニルメチル) フェノキシ] - 3 - (4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル) プロパンなどの置換ベンジルラクタム類が開示されている。

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

様々な中枢神経系疾患、たとえば、うつ病、不安症等には神経伝達物質ノルアドレナリン (NA) および5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) の障害が原因と考えられる。すなわち、5-HT神経伝達の促進は主としてうつ気分および不安に影響し、一方ノルアドレナリン神経伝達の促進は、うつ状態の患者に起こ

る遅滞症状に影響するものと思われる。うつ病の処置に最も頻繁に使用されるイミプラミン、デシプラミン等の薬剤は、これらの方、または両者の神経伝達の改善によって作用するものと考えられている。

5-HTの活性は、多くの異なるタイプの精神障害に関与していると考えられる。さらに、5-HTは様々な状態、たとえば摂食障害、胃腸障害、心脈管系調節および性的行動にも関係づけられてきた。しかしながら、イミプラミン、デシプラミン等の従来の抗うつ薬は、抗うつ効果発現に3~4週間あるいはそれ以上の長い時間が掛かることが欠点であり、臨床上支障をきたしている。

#### 【0005】

これまで、抗うつ薬の効果発現を早めること、あるいは有効率を向上させることを目的に、各種薬剤の併用が検討されてきた (Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 57; Supplement 7; pp 25-31)。その中で、選択的セロトニン(5-HT)再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)に5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストのピンドロールを併用すると、臨床効果発現は著明に短縮されることが報告された (Journal of Clinical Psychopharmacology, Vol. 17, No. 6, pp. 446-450)。一方、脳内での5-HT放出量は、SSRI単独ではあまり増加しないが、5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストを併用すると顕著に増加することが判っている (Neurochemical Research, Vol. 21, No. 5, 1996, pp. 557-562)。この様な中、抗うつ薬の作用発現に関してBlieerとde Montignyによって「5-HT亢進仮説」が提唱された (Trends in Pharmacological Sciences, 1994, vol. 15, pp. 220-226)。5-HT亢進仮説とは、「抗うつ薬の奏効機転は、終末部での5-HT放出亢進にある。」というもので、これまでの抗うつ薬は単回では5-HT放出をむしろ低下させ、連續投与によってはじめて5-HT放出増加させ、抗うつ効果が発現される。これらのことから、はじめから脳内の5-HT放出を促進する薬物は、即効性抗うつ薬となり得ることが期待される。すなわち、セロトニン再取り込み阻害

作用と $5-HT_{1A}$ アンタゴニスト作用を併せ持つ化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえると考えられる。

## 【0006】

本発明の目的は、 $5-\text{ヒドロキシトリプタミン (5-HT)}$ 受容体のサブグループ、すなわちヒトを含む哺乳動物の中枢神経系における $5-HT_{1A}$ 受容体に選択的なアフィニティーを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ $5-HT$ の取込みを阻害する活性を有する化合物を見出すことにある。

すなわち、本発明は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬を提供することと、 $5-HT$ によって介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害（OCD）、パニック障害、社会不安障害、季節性感情障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害（PTSD）、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー（feeding disorders）、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常の治療に有用な化合物を提供することを目的としている。

## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

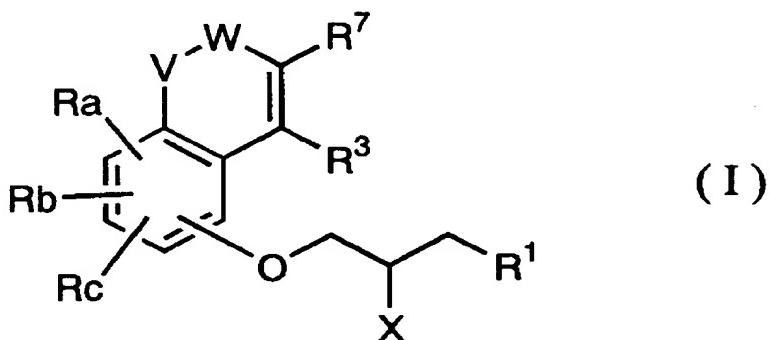
本発明者等は銳意検討を行った結果、一般式（I）により表される新規複素芳香環化合物、およびその光学異性体またはその医薬上許容しうる塩がセロトニン再取り込み阻害作用と $5-HT_{1A}$ アンタゴニスト作用を併せ持ち、上記目的に合致する有用な薬剤となりうることを見出して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の通りである。

## 1. 一般式（I）

## 【0008】

【化9】



【0009】

により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

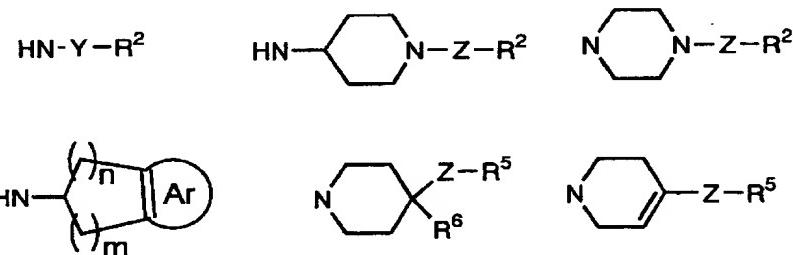
上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシリルオキシ基を示す。

R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【0010】

【化10】



【0011】

(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Arは、置換基を有してもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

$R^2$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基を示す。

$R^5$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

Zは、存在しないか、または $CH_2$  を示す。

$R^6$  は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

$R^3$  は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲンを示す。

Vは $CH_2$ 、O、Sまたは $N-R^4$  (式中、 $R^4$  は水素または炭素数1～18個のアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。) を示す。

Wは存在しないか、あるいは $CH_2$  または $CO$  を示す。

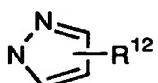
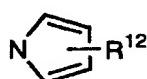
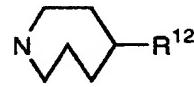
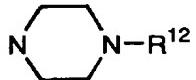
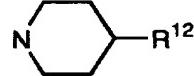
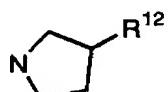
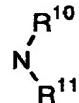
または、VとWは直接結合することなく、V、Wはそれぞれ水素原子を示す。

$R^7$  は、炭素数1～4個のヒドロキシアルキル基、アシル基、置換基を有してもよい飽和または不飽和の複素環基、置換基を有してもよい縮合複素環基または式-Q-R<sup>9</sup> を示す。

(式中、QはCO、CS、 $CH_2$  または $SO_2$  を示す。 $R^9$  は、次の式で表される基を示す。)

【0012】

【化11】



【0013】

(式中、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。R<sup>12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシル基を示す。)

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>は同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

ただし、VとWが直接結合することなく、V、Wがそれぞれ水素原子を示す場合、R<sup>7</sup>は式-CO-R<sup>9</sup>ではない。

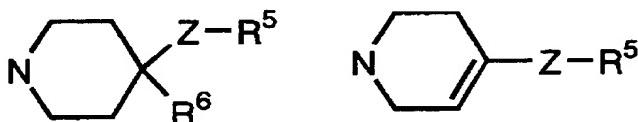
2. 一般式(I)において、各記号の定義が次の通りである前記1記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

Xはヒドロキシ基を示す。

R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【0014】

【化12】



【0015】

(式中、R<sup>5</sup>は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。Zは存在しない。R<sup>6</sup>は水素を示す。)

R<sup>3</sup>は水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す。

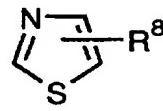
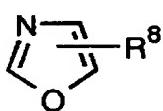
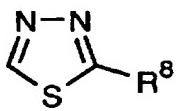
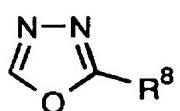
VはCH<sub>2</sub>、O、SまたはN-R<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は水素または炭素数1～6の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。）を示す。

Wは存在しない。

R<sup>7</sup>は、次の式で表される基を示す。

【0016】

## 【化13】



## 【0017】

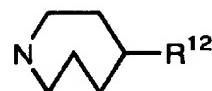
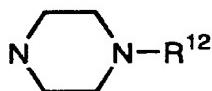
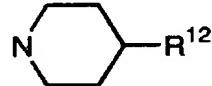
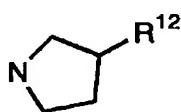
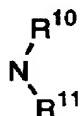
(式中、R<sup>8</sup>は水素、フェニル基、炭素数1～4個のアルキル基または炭素数1～2個のハロゲン化アルキル基を示す。)

または、R<sup>7</sup>は式-CO-R<sup>9</sup>を示す。

式中、R<sup>9</sup>は、次の式で表される基を示す。

## 【0018】

## 【化14】



## 【0019】

(式中、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。R<sup>12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基、炭素数1～18個のアルキル基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシル基を示す。)

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>はいずれも水素原子を示す。

## 【0020】

3. (1) 1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン、

(2) 4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン、

(4) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド、

(12) 1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)ピロリジン、

(13) 4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)モルホリン、

(15) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド、

(17) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド、

(20) 4-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン、

(21) 7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド、

(27) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド、

(30) 4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N、N-ジメチル-1-メチル-1H-インドール-2-カル

ボキサミド、

- (35) 1 - (2 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)  
-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル)  
)ピペリジノ) - 2 - プロパノール、
- (37) 1 - (2 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)  
-ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル)  
)ピペリジノ) - 2 - プロパノール、
- (38) 1 - (2 - (5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール  
-2-イル) -ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン  
-2-イル)ピペリジノ) - 2 - プロパノール、
- (39) 1 - (2 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)  
-ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル)  
)ピペリジノ) - 2 - プロパノール、
- (42) 1 - (2 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)  
-1H-インドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル)  
ピペリジノ) - 2 - プロパノール、
- (44) 1 - (2 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル-  
ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル)  
ピペリジノ) - 2 - プロパノール、
- (48) 1 - (2 - (5-メチルオキサゾール-2-イル) -ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル)ピペリジノ) - 2 - プロパノール、
- (81) 3 - (4 - (3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ) - 1 - (2 - (5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ) - 2 - プロパノール、
- (88) 1 - (4 - (3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジノ) - 3 - (2 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ) - 2 - プロパノール、および
- (93) 3 - (4 - (3, 4-ジメチルフェニル)ピペリジノ) - 1 - (2 - (

5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール

から選ばれる前記1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。上記の番号は実施例番号を示す。

## 【0021】

4. 前記1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物からなる医薬。

5. ヒトを含む哺乳動物のうつ症状を改善するうつ病治療薬である前記4記載の医薬。

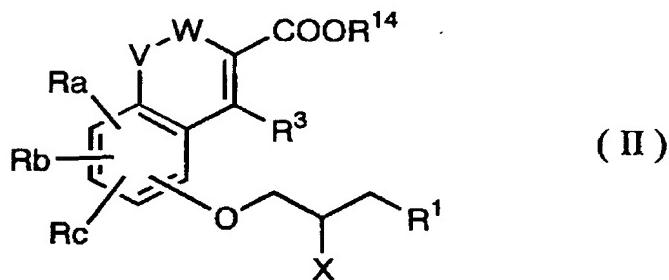
6. 前記1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から選択された抗うつ作用を有する化合物と薬学的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

さらに、本発明は下記の中間体も提供する。

## 7. 一般式(II)

## 【0022】

## 【化15】



## 【0023】

により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

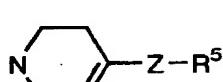
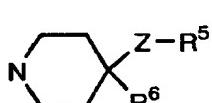
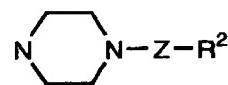
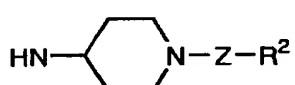
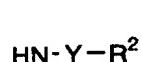
上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

$R^1$  は、次の式で表される基を示す。

【0024】

【化16】



【0025】

(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。

$m$ 、 $n$ は、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Arは、置換基を有してもよいベンゼンまたはナフタレンを示す。

$R^2$ は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基を示す。

$R^5$ は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基を示す。

Zは、存在しないか、または $\text{CH}_2$ を示す。

$R^6$ は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

$R^3$ は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲン原子を示す。

Vは $\text{CH}_2$ 、O、Sまたは $N-R^4$ （式中、 $R^4$ は水素または炭素数1～18個のアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキルを示す。）を示す。

Wは存在しないか、あるいは $\text{CH}_2$ またはCOを示す。

または、VとWは直接結合することなく、V、Wはそれぞれ水素原子を示す。

$R^{14}$ は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。

Ra, Rb, Rcは同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18

個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

## 【0026】

## 【発明の実施の形態】

上記一般式(I)における各基の具体例は次の通りである。

Xにおけるアシルオキシ基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどを示す。

$R^1$ のYにおける置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを示し、置換基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1～4個のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1～8個のアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、水素などを示す。

$R^1$ のYにおける枝分かれしてもよい炭素数1～8個のアルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1,1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3,3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどが挙げられ、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

## 【0027】

$R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ における置換基を有していてもよいアリールとは、フェニル、ナフチルなどを示す。 $R^5$ においては、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-トリ

フルオロメチルフェニルや3, 4-ジメチルフェニルが好ましい。

$R^2$ ,  $R^5$ における置換基を有していてもよい芳香族芳香族複素環基とはピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニル、インドール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、3, 4-メチレンジオキシフェニルなどを示す。これらの置換基とは、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）、ハロアルキル（フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、炭素数1～4個のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど）、炭素数1～8個のアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど）、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数1～4個のモノまたはジアルキルアミノ（メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブロピルアミノなど）、アシル（アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、炭素数2～6個のアルケニル（ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルなど）、炭素数2～6個のアルキニル（エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなど）、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、C1～C4アルキル-S(O)t-、フェニル-S(O)t-（tは0、1または2を示す。）、カルバモイル、N,N-ジアルキルカルバモイル（N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジブロピルカルバモイルなど）から選ばれる1～3個を示す。

#### 【0028】

$X$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ における炭素数1～8個のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシを示し、炭素数1～4個のアルコキシ、特にメトキシが好ましい。

$R^3$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、フッ素が好ましい。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ における炭素数1～18個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ

チル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、炭素数1～4個のアルキル、特にメチル、エチルが好ましい。

$R^8$ における炭素数1～4個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

$R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ におけるアシリル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ベンゾイルなどを示し、特に炭素数2～3個のアシリル基が好ましい。

$R^4$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ における置換基を有してもよいアラルキルとは、炭素数1～4個のアルキルにフェニル基が置換した基を示し、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルブチル、2-フェニルブチル、1-フェニルブチルなどを示し、ベンジルが好ましい。これらの置換基としては、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）、ハロアルキル（フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、炭素数1～4個のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど）、炭素数1～8個のアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど）、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノなどが含まれる。

$R^8$ における炭素数1～2個のハロゲン化アルキル基とは、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどを示し、トリクロロメチル、トリフルオロメチルが好ましい。

#### 【0029】

$R^7$ における炭素数1～4個のヒドロキシアルキルとは、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチルなどを示す。

$R^7$ における置換基を有してもよい飽和または不飽和の複素環基とは、窒素原

子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含みうる5～6員の芳香族複素環基、たとえば、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、フラザン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリンなどから誘導される基が挙げられる。これらの置換基としては、置換基を有してもよいアリール（ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ基、炭素数1～4個のアルキル、炭素数1～4個のアルコキシ基などの置換基を有してもよいフェニルまたはナフチルなど）、炭素数1～18個のアルキル（前記と同義）、炭素数1～2個のハロゲン化アルキル（前記と同義）、炭素数1～8個のアルコキシ（前記と同義）、アシル（前記と同義）などが含まれる。

$R^7$ における置換基を有してもよい縮合芳香族複素環基とは、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソキサゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、ベンズイミダゾールなどから誘導される基が挙げられ、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イルが好ましい。これらの置換基としては、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）、ハロアルキル（フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、炭素数1～4個のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど）、炭素数1～8個のアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど）、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノなどが含まれる。

Xとしては、水素原子、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられ、特にヒドロキシが好ましい。

#### 【0030】

$R^1$ の具体例としては、

1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ、

4-フェニルシクロヘキシル-1-イルアミノ、  
 インダノン-2-イルアミノ、  
 4-ヒドロキシ-4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ、  
 4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)ピペリジノ、  
 4-ヒドロキシ-4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-  
 イル、  
 4-ベンジルピペリジノ、  
 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノ、  
 4-(4-クロロベンジル)ピペリジノ、  
 4-(4-ブロモベンジル)ピペリジノ、  
 4-フェニルピペリジノ、  
 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(4-ブロモフェニル)ピペリジノ、  
 4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(4-メチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3-クロロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3-フルオロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3-ブロモフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3-メトキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3-メチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2-フルオロフェニル)ピペリジノ、

## 【0031】

4-(2-クロロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2-ブロモフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2-メチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2-メトキシフェニル)ピペリジノ、

4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2,3-ジメトキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3,5-ジメトキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3,5-ジメチルフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3,5-ジクロロフェニル)ピペリジノ、  
 4-(2,6-ジメトキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピペリジノ、  
 4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ、  
 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ、  
 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジノ、  
 4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジノ、  
 4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)ピペリジノ、  
 4-(インドール-2-イル)ピペリジノ、  
 4-(4-フルオロベンジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル  
 、  
 4-(4-クロロベンジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-(4-ブロモベンジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル  
 、

## 【0032】

4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-(4-ブロモフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-(4-メトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル

4-(4-メチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン  
-1-イル、  
4-(3-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
4-(3-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル  
、  
4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン  
-1-イル、  
4-(3-ブロモフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
4-(3-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル  
、  
4-(3-メチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
4-(2-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル  
、  
4-(2-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
4-(2-ブロモフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
4-(2-メチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
4-(2-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル  
、  
4-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-  
イル、  
4-(3, 4-ジメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-  
イル、

【0033】

4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1  
-イル、  
4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジ  
ン-1-イル、

4-(2,3-ジメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2,3-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,5-ジメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,5-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,5-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2,6-ジメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(ナフタレン-1-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(ナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(インドール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イルなどが挙げられる。

【0034】

$R^1$  としては

4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ、

4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ、

4-(ナフタレン-1-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル

4-(ナフタレン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル

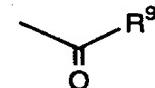
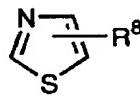
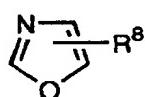
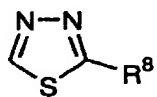
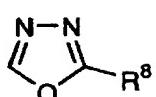
などが特に好ましい。

$R^3$  としては、水素原子、炭素数1~4個のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)が好ましく、特に水素原子が好ましい。

$R^7$  としては、下記式で表される基が好ましい。

【0035】

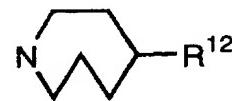
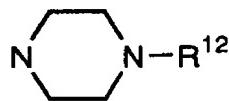
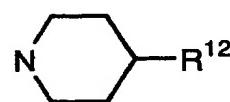
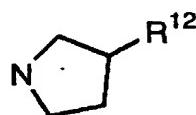
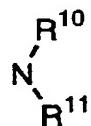
【化17】



上記式中、 $R^9$  は、次の式で表される基を示す。

【0036】

【化18】



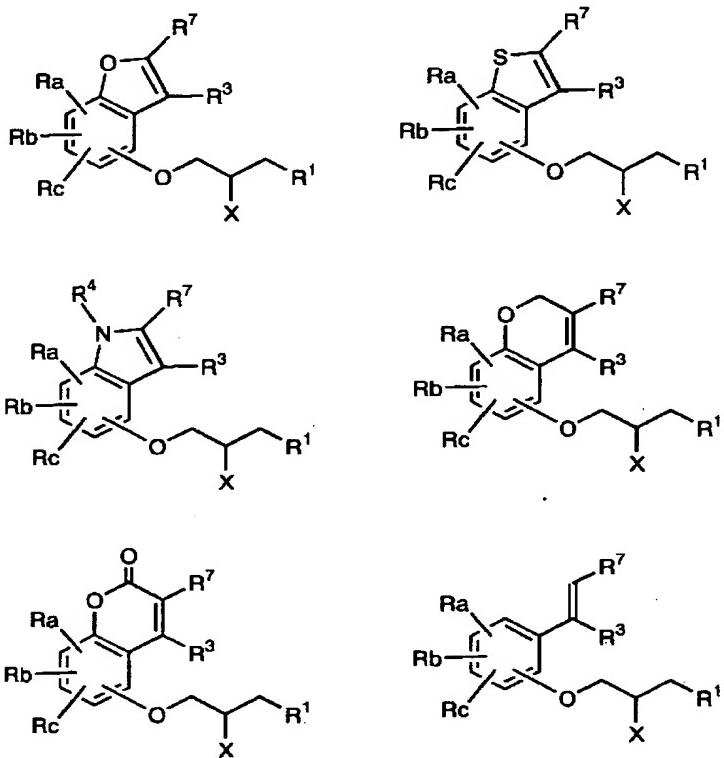
【0037】

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>としては環上に0～3個存在してもよく、水素原子、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシ、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アセチルなどが挙げられる。

なお、一般式(I)の好ましい態様としては、次式の化合物が挙げられる。

【0038】

【化19】



【0039】

一般式(I)の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）または有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など）との酸付加塩が挙げられる。

一般式(I)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明に包

含される。また一般式(I)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

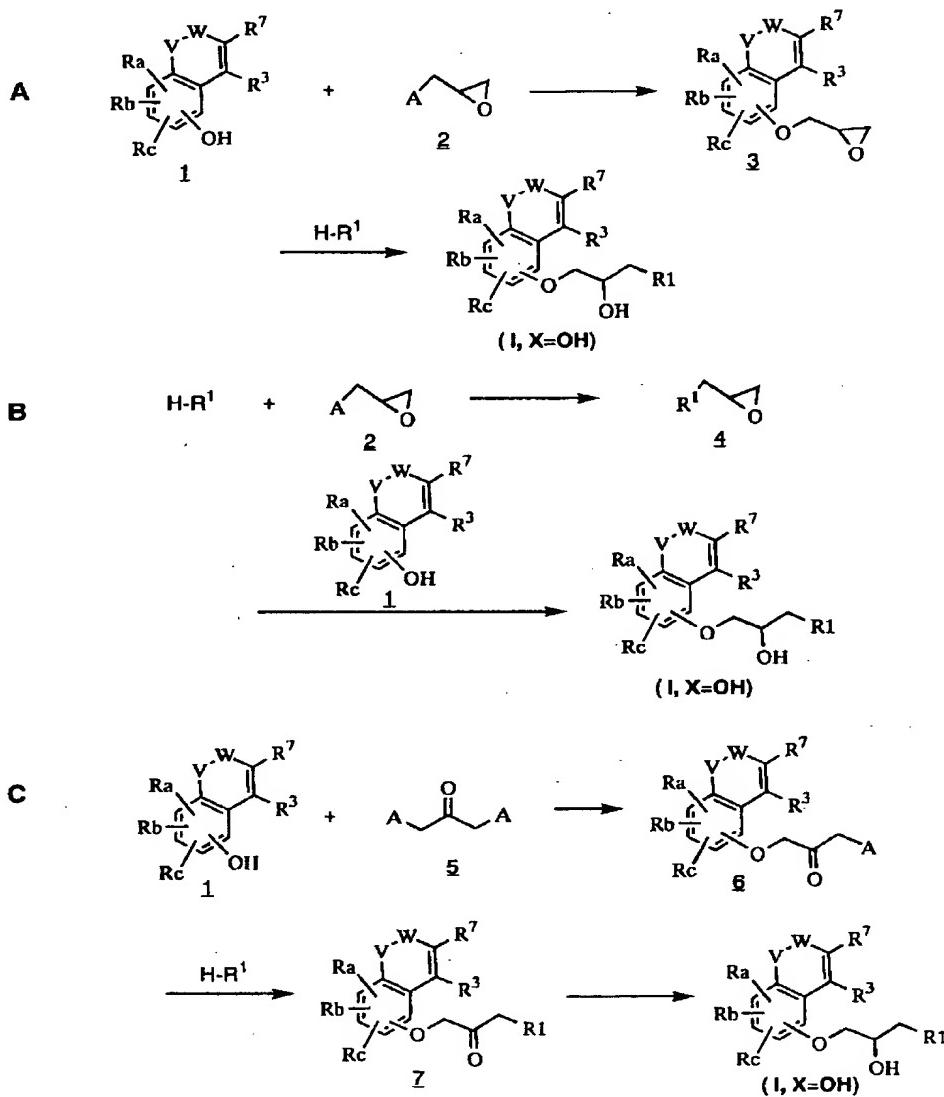
## 【0040】

一般式(I)の化合物および一般式(I)に含まれる本発明化合物、ならびに中間体化合物は以下に示す方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さない限り前記と同義である。

一般式(I)で表される化合物の一般的な合成法は多数知られており、以下にその代表的な反応式を示す。式中、記号Aは、有機合成でよく知られた脱離基(または離核基)、例えば塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トシレート、ノシレート、トリフレートなどを表す。

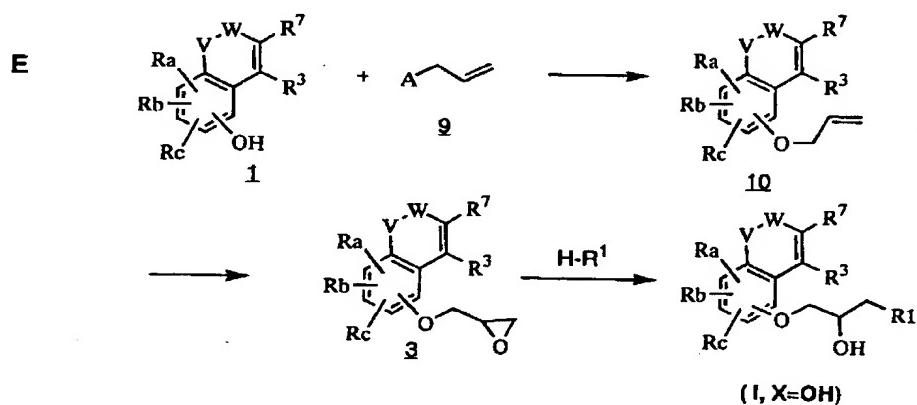
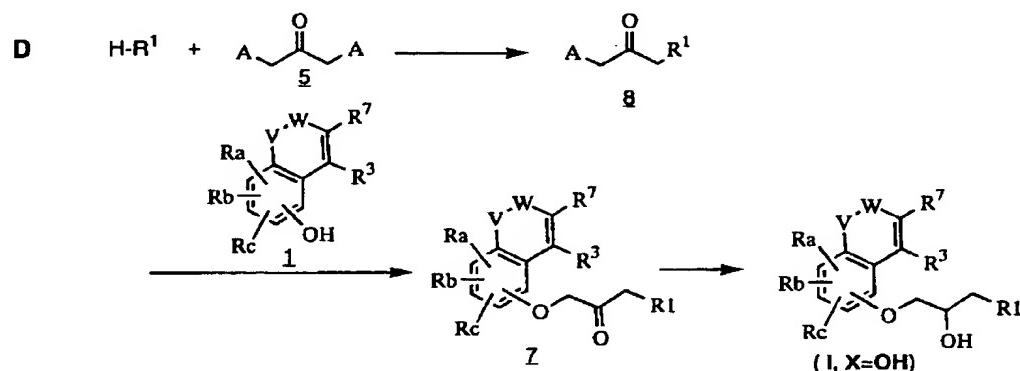
## 【0041】

【化 20】



【0042】

## 【化21】



## 【0043】

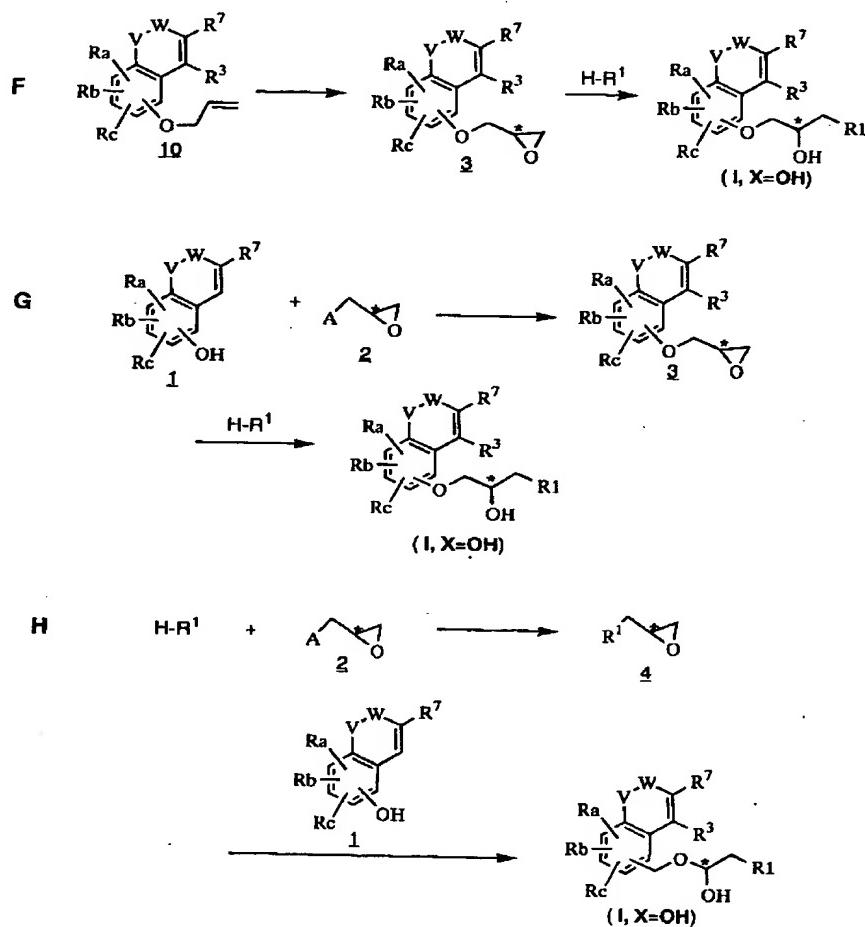
フェノール誘導体（1）と、1位に脱離基を有する2,3-エポキシプロパン類（2）との反応に続く、 $\text{H}-\text{R}^1$ との反応による方法（反応式A）、 $\text{H}-\text{R}^1$ と、1位に脱離基を有する2,3-エポキシプロパン類（2）との反応に続く、フェノール誘導体（1）との反応による方法（反応式B）、フェノール誘導体（1）と、1、3一位に脱離基を持つ2-プロパノン類（5）との反応の後、 $\text{H}-\text{R}^1$ との反応を行い、得られる生成物（7）を還元する方法（反応式C）、 $\text{H}-\text{R}^1$ と1、3一位に脱離基を持つ2-プロパノン類（5）との反応の後、フェノール誘導体（1）との反応を行い、得られる生成物（7）を還元する方法（反応式D）、フェノール誘導体（1）と3-アリルブロマイドのように、3位に脱離基を持つアリル化合物（9）との反応で得られる生成物（10）のエポキシ化を行い、引き続き $\text{H}-\text{R}^1$ と反応させる方法（反応式E）などがあげられる。しか

しながら、一般式(I)の化合物を合成するための方法は、これらに限定されるものではない。

特に、光学活性な一般式(I)の化合物(X=OH)は、下記の反応式F、G、H、I、J、K、Lのようにして合成することができる。

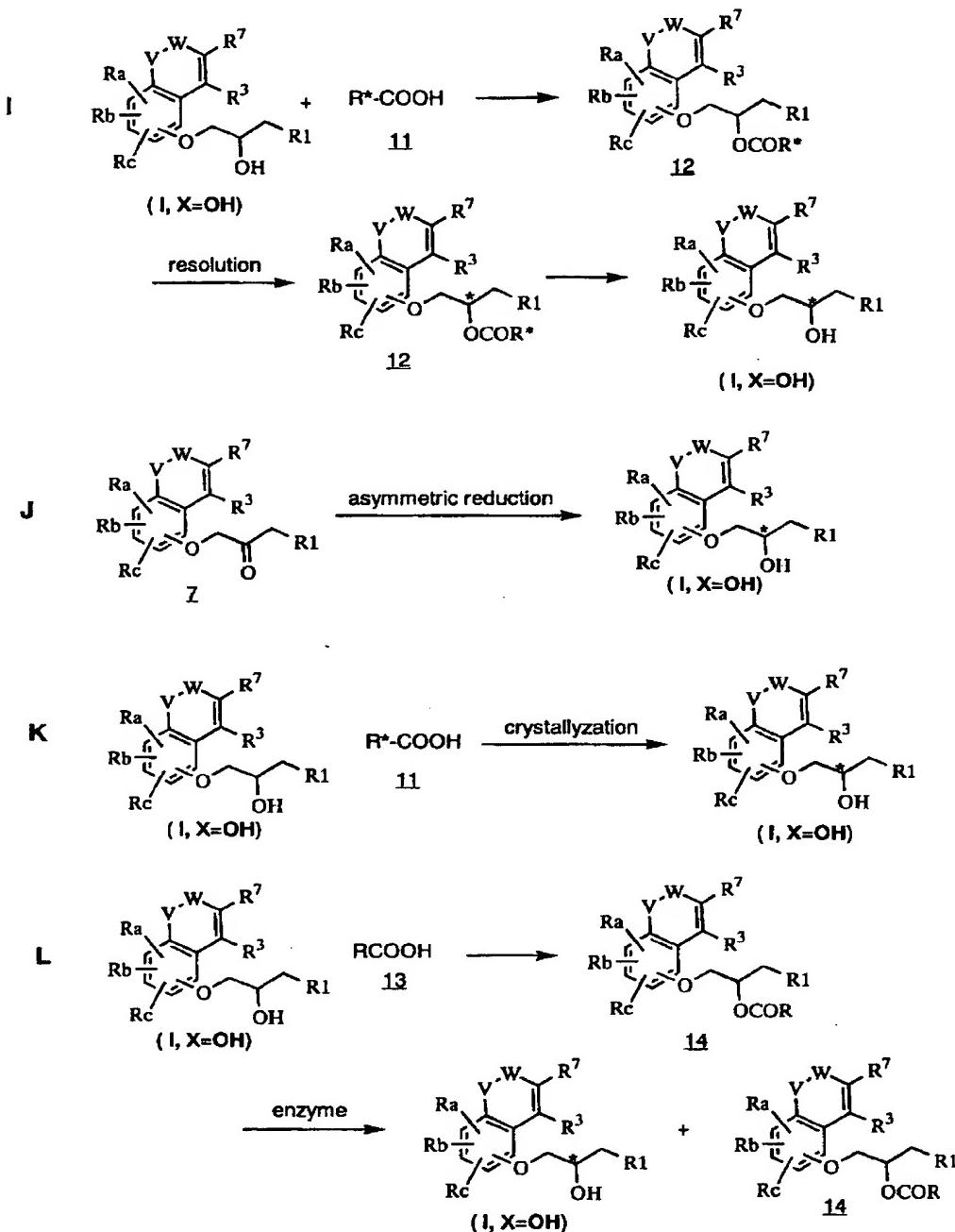
【0044】

【化22】



【0045】

## 【化23】



## 【0046】

上記式中、記号  $R^*$  は、光学活性なカルボン酸のカルボキシル基以外の部分を表す。

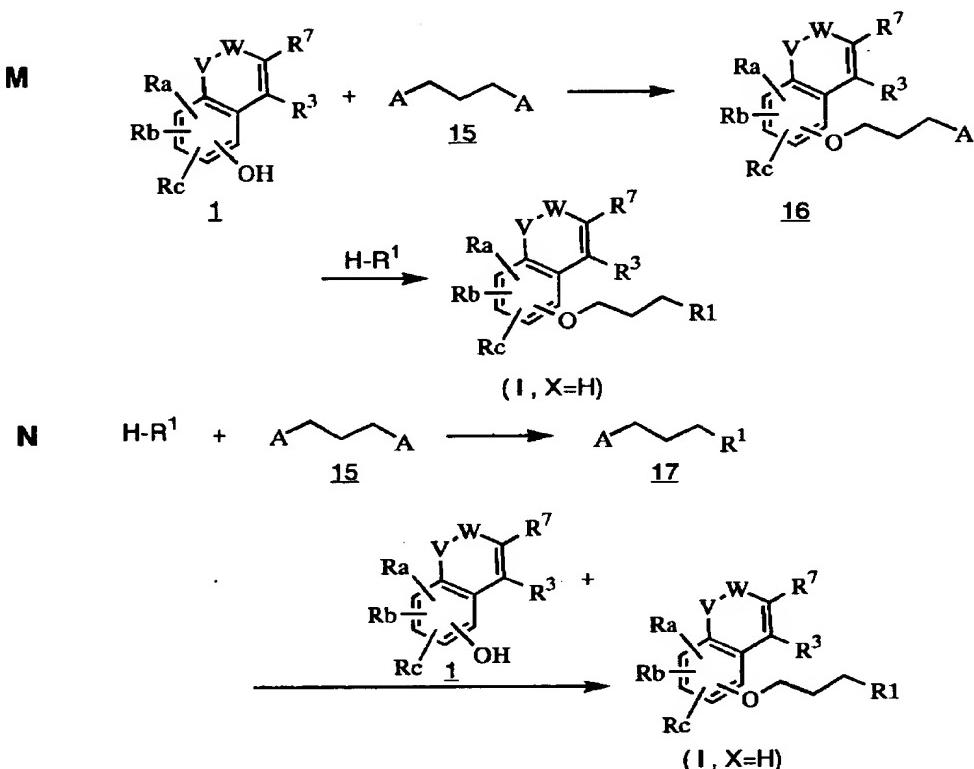
反応式 E で得られる中間体 (10) を光学活性な塩基や不斉リガンドを触媒量あるいは化学量論量用いて不斉エポキシ化を行い、得られた光学活性な中間体 (

3) と  $H - R^1$  との反応による方法（反応式F）、フェノール誘導体（1）と、1位に脱離基を有する光学活性な2, 3-エポキシプロパン誘導体（2）との反応の後、 $H - R^1$  と反応させる方法（反応式G）、 $H - R^1$  と、光学活性な1位に脱離基を有する2, 3-エポキシプロパン誘導体（2）との反応の後、フェノール誘導体（1）と反応させる方法（反応式H）、式（I）で表されるラセミ混合物を、光学活性なカルボン酸（11）と縮合させ、光学活性なエステル（12）に変換した後、結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーなどにより、2つのジアステレオマーを分割する方法（反応式I）、反応式CおよびDで得られる中間体（7）を、キラルなリガンドを用いて不斉還元する方法（反応式J）、式（I）で表されるラセミ混合物と、光学活性なカルボン酸（11）との間で塩を生成させることにより、結晶性の違いを利用して両異性体を分割する方法（反応式K）、式（I）で表されるラセミ混合物を、カルボン酸と縮合反応により、いったんエステルとした後、酵素を用いてエナンチオ選択的にエステルを加水分解する方法（反応式L）などがあげられる。

Xが水素原子である一般式（I）の化合物は、下記反応式M、Nのように合成することができる。

【0047】

## 【化24】



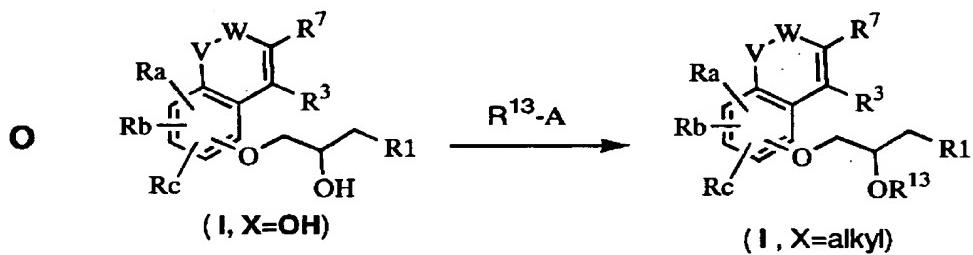
## 【0048】

フェノール誘導体（1）と1、3位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体（15）との反応により中間体（16）を合成し、この中間体（16）とH-R<sup>1</sup>とを脱酸剤の存在下縮合させる方法（反応式M）や、H-R<sup>1</sup>と、1、3位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体（15）との反応により中間体（17）を合成し、この中間体（17）とフェノール誘導体（1）とを脱酸剤の存在下縮合させる方法（反応式N）などがあげられる。

一般式（I）で表される化合物のうち、Xがアルコキシの化合物は、反応式Oのように、X=OHである一般式（I）の化合物から誘導することができる。

## 【0049】

## 【化25】

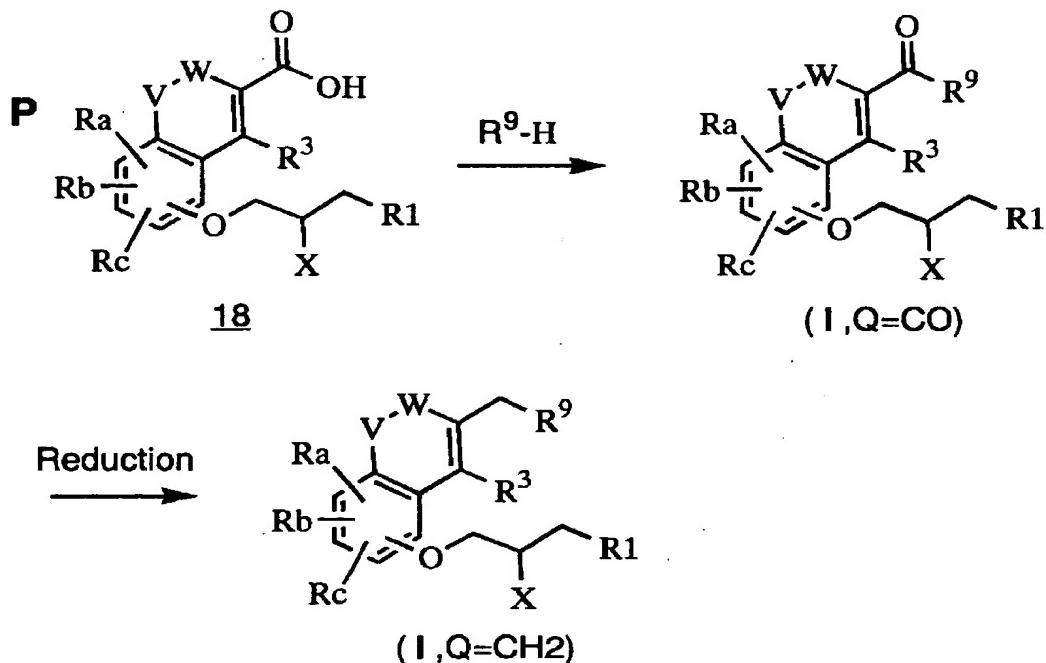


## 【0050】

記号R<sup>13</sup>はアルキル基を示す。X=OHである一般式(I)の化合物のヒドロキシ基を脱酸剤の存在下、アルキル化することにより、Xがアルコキシ基の化合物を合成することができる(反応式O)。

また、一般式(I)で表される化合物のうち、R<sup>7</sup>の式: -Q-R<sup>9</sup>におけるQがCOあるいはCH<sub>2</sub>である化合物は、反応式Pのように、カルボン酸誘導体(18)から誘導することができる。

## 【化26】



## 【0051】

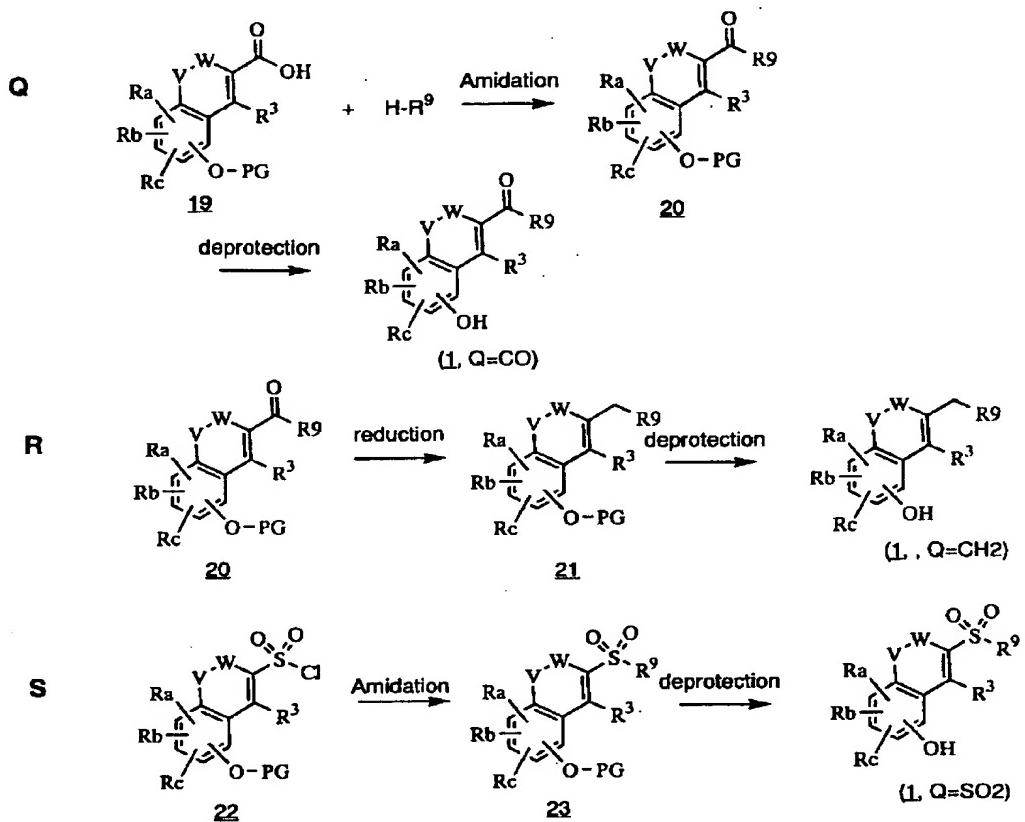
カルボン酸誘導体(18)をアミド化剤の存在下、H-R<sup>9</sup>を縮合させることにより、アミド体(Q=CO)を合成することができる。さらに、これを還元反応に付すことにより、アミノ体(Q=CH<sub>2</sub>)を合成することができる(反応式P)。用いるアミド化剤としては、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)などがあげられる。また、還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。

## 【0052】

反応式A、B、D、E、G、H、M、Nで使用されるフェノール誘導体(1)の内、R<sup>7</sup>が式:-Q-R<sup>9</sup>で示される化合物は、下記反応式Q、R、Sのように合成することができる。式中、記号PGは、水素原子あるいは有機合成における脱離容易な保護基、たとえばメチル、エチル、メトキシメチル、エトキシメチル、トリメチルシリル、ベンジル、アセチル、ベンゾイルなどを表す。

## 【0053】

## 【化27】



## 【0054】

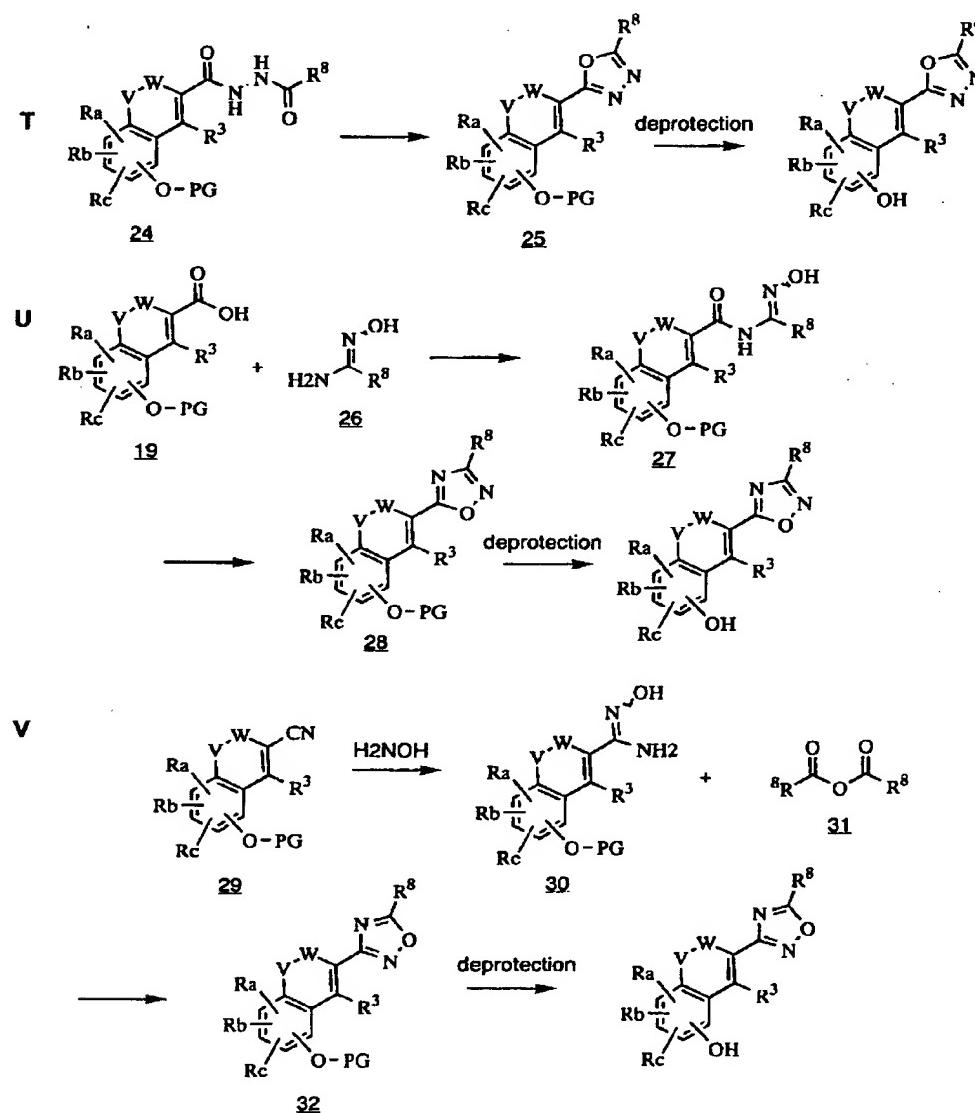
フェノール誘導体（1、Q=CO）は、カルボン酸誘導体（19）に、アミド化剤を用いてR<sup>9</sup>を縮合させ、保護基を脱離することにより合成することができる。アミド化剤としては、ジシクロヘキシリカルボジイミド（DCC）、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド（DPPA）、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール（CDI）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSC）などがあげられる（反応式Q）。フェノール誘導体（1、Q=CH<sub>2</sub>）は、アミド体（20）を還元剤により還元した後、保護基を脱離することにより合成することができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられる（反応式R）。フェノール誘導体（1、Q=SO<sub>2</sub>）は、スルホン酸クロリド誘導体（22）にH-R<sup>9</sup>を脱酸剤を用

いて縮合させ、保護基を脱離することにより合成することができる（反応式S）。

反応式A、B、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、Oで使用されるフェノール誘導体（1）の内、R<sup>7</sup>が置換基を有してもよい複素環である化合物の代表例について、以下にその一般的な合成法として、反応式T、U、V、W、X、Y、Zを示す。

【0055】

【化28】



【0056】

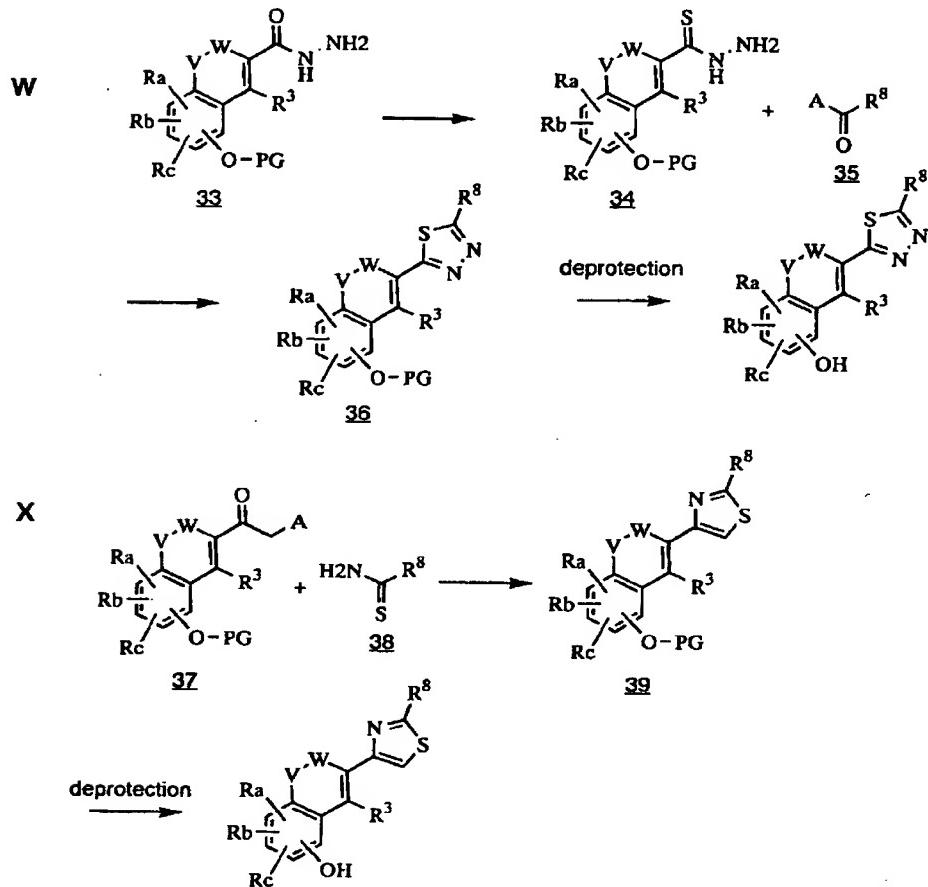
反応式Tのような1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体は、ジアシルヒドラジン誘導体(24)を脱水剤により環化させる方法、あるいはアゾ化合物、トリフェニルホスフィンを脱酸剤存在下反応させ、脱保護する方法により合成できる。脱水剤としては、ポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、硫酸、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリル等があげられる。アゾ化合物としてはジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)などがあげられる。

反応式Uのような1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体は、カルボン酸誘導体(19)とヒドロキシイミノ体(26)をアミド化剤を用い縮合させ、化合物(27)とした後、脱水剤を用いるかあるいは加熱脱水により環化反応を行い、脱保護することにより合成できる。脱水剤としては、ポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、硫酸、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリルなどがあげられる。

反応式Vのような1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体は、ニトリル誘導体(29)とヒドロキシリルアミンを縮合させ化合物(30)とした後、酸無水物(32)を加え、加熱脱水により環化反応を行い、脱保護する方法ことにより合成できる。

【0057】

## 【化29】

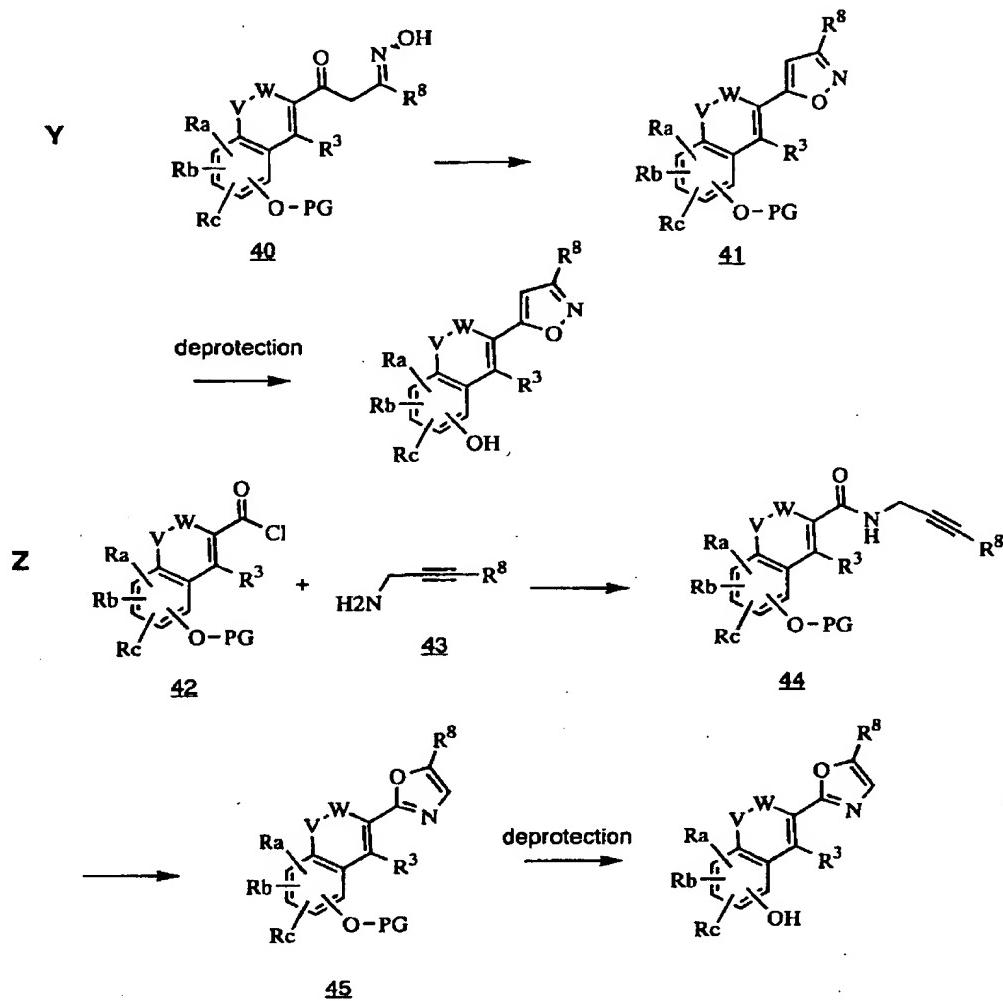


## 【0058】

反応式Wのような1, 3, 4-チアジアゾール誘導体は、ヒドラゾン体（33）を硫化剤でチオ化し、化合物（34）とした後、化合物（35）と加熱環化させ脱保護することにより合成できる。硫化剤としては、ローソン試薬、五硫化二リンなどがあげられる。反応式Xの様なチアゾール誘導体は、化合物（37）とチオアミド化合物（38）を加熱環化し、脱保護することにより合成できる。

## 【0059】

## 【化30】



## 【0060】

反応式Yのようなイソキサゾール誘導体は、ヒドロキシイミノ体（40）を、脱水剤を用いるかあるいは加熱脱水反応により環化反応を行い、脱保護する方法ことにより合成できる。脱水剤としては、ポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、硫酸、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリルなどがあげられる。反応式Zのようなオキサゾール誘導体は、酸ハロゲン化化合物（42）とアセチレン化合物（43）を縮合させ化合物（45）とした後、酢酸水銀(II)を用い加熱環化し、脱保護することにより合成できる。

## 【0061】

上記のようにして得られる一般式（I）の化合物は、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対し

高い親和性を有し、且つ5-HT再取り込みの強い阻害作用も併せ持つことから、セロトニン作動性の神経伝達の機能障害に伴う疾患に対する有効な薬剤となる。

すなわち、本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また5-HTによって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害（OCD）、パニック障害、社会不安障害、季節性感情障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害（PTSD）、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー（feeding disorders）、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常、ドラッグの濫用等、ヒトを含む哺乳類の治療においても有用である。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、哺乳類へ、薬学上許容される量の一般式（I）の化合物又は薬学上許容されるその酸付加塩を全身投与することを含む。投与量は、各ケースに於いて、注意深く調整しなければならず、かつ年齢、体重、および被検体の状態、投与ルートおよび病気の性質および重さを考慮して、一般に、非経口投与の場合には1日の投与量は、0.01～100mg/kg、好ましくは0.1～1mg/kgであり、経口投与の場合には0.5～10mg/kg、好ましくは1～5mg/kgである。投与は、経口、直腸および非経口（例として、筋肉、静脈内、経皮および皮下が挙げられる）投与を含む。

#### 【0062】

本発明の化合物は、抗うつの目的で、単一の治療剤として、または他の治療剤との混合物として投与されても良い。治療上、これらは一般に、一般式（I）の化合物の抗うつ量又はその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体からなる薬学的な組成物として与えられる。ユニット投与量あたり、約1～500mgの活性成分を与える薬学的な組成物が望ましく、従来からの方法により、錠剤、ロゼンジ（舐剤）、カプセル、粉末、水性または油性懸濁液、シロップ、エリキシル、および水溶液として調製される。使用する薬学的な組成物の性質は、当然、目的の投与ルートに依る。例えば、経口組成物は、錠剤またはカプセルでもよく、結合剤（でんぶん等）および温潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）の

ような従来の賦形剤を含有していても良い。従来の薬学的なビヒクルを含む本化合物の溶液または懸濁液を、静脈注射用の水溶液又は筋肉注射用の油性懸濁液のような、非経口投与用に用いても良い。

## 【0063】

## 【実施例】

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

## 【0064】

## 原料合成例 1

(S) - 1 - (4-グリシジルオキシベンゾ (b) フラン-2-イルカルボニル) ピロリジン

(S) - 1 - (4-ヒドロキシベンゾ (b) フラン-2-イルカルボニル) ピロリジン 1. 3 g の DMF 溶液 30 ml に炭酸カリウム 2. 2 g および (S) - グリシジルノシレート 1. 7 g を加え、室温にて 10 時間攪拌し、水中に注いだ。酢酸エチルにて抽出後、油層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) にて精製したところ表題化合物 1. 2 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) δ : 1. 93 (penth, J = 6. 4, 2 H), 2. 00 (penth, J = 6. 4, 2 H), 2. 79 (dd, J = 4. 9, 2. 9, 1 H), 2. 93 (t, J = 4. 9, 1 H), 3. 38 - 3. 43 (m, 1 H), 3. 69 (t, J = 6. 8, 2 H), 3. 92 (t, J = 6. 8, 2 H), 4. 08 (dd, J = 11. 2, 5. 8, 1 H), 4. 36 (dd, J = 11. 2, 3. 0, 1 H), 6. 00 (d, 8. 3, 1 H), 7. 15 (d, J = 8. 3, 1 H), 7. 28 (t, J = 8. 3, 1 H), 7. 47 (s, 1 H)

## 【0065】

## 原料合成例 2

(S) - 4 - (4-グリシジルオキシベンゾ (b) フラン-2-イルカルボニル) モルホリン

水素化ナトリウム 0. 52 g の DMF 懸濁液 30 ml に反応温℃ 4 ℃ で 4 - (

4-ヒドロキシベンゾ（b）フラン-2-イル）モルホリンのDMF溶液液30m1を10分間かけて滴下し、30分間攪拌した。これに（S）-グリシジルノシレート3.4gのDMF溶液液10m1を加え30分間攪拌し、水中に注いだ。酢酸エチルにて抽出後、油層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製したところ表題化合物1.3gを黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C1) δ : 2.81 (dd, J=4.9, 2.4, 1H), 2.96 (t, J=4.9, 1H), 3.42-3.44 (m, 1H), 3.78-4.07 (m, 8H), 4.09 (dd, J=10.8, 5.9, 1H), 4.40 (dd, J=10.8, 3.0, 1H), 6.69 (d, J=8.3, 1H), 7.16 (d, 8.3, 1H), 7.32 (t, J=8.3, 1H), 7.44 (s, 1H)

## 【0066】

## 原料合成例3

(S)-4-グリシジルオキシベンゾ（b）フラン-2-カルボン酸メチルエス  
テル

4-ヒドロキシベンゾ（b）フラン-2-カルボン酸メチルエステル3.6gのN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)溶液60m1に（S）-グリシジルノシレート5.1gおよび炭酸カリウム6.5gを加え室温にて8時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮したところ表題化合物4.1gを黄色結晶化合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C1) δ : 2.82 (dd, J=4.9, 3.0, 1H), 2.96 (t, J=4.9, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (dd, J=10.8, 5.9, 1H), 4.40 (dd, J=10.8, 3.0, 1H), 6.69 (d, J=8.3, 1H), 7.22 (d, J=8.3, 1H), 7.36 (t, J=8.3, 1H), 7.68 (s, 1H)

## 【0067】

## 原料合成例4

4-(8-メトキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン

8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸10.0gのDMF溶液200mlにトリエチルアミン8.6mlおよびシアノリン酸ジエチル10.0mlを加え室温にて3時間攪拌した。反応溶液を水中にあけ、酢酸エチルにて抽出した。油層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製したところ表題化合物3.5gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 3.69-3.78(m, 8H), 4.94(s, 2H), 6.60(s, 1H), 6.71(d, J=5.2, 1H) 6.87-6.90(m, 2H)

【0068】

## 原料合成例5

4-(8-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン

4-(8-メトキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン3.5gの塩化メチレン溶液70mlに-78℃で三臭化ホウ素9.5gを滴下した。反応温度を室温とし、2時間攪拌した。反応溶液を水にあけ1時間攪拌の後、油層を分取し水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物3.3gを褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 3.69-3.73(br s, 8H), 4.95(s, 2H), 5.83(br s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.65(d, J=7.3, 1H) 6.83(t, J=7.3, 1H), 7.89(d, J=7.3, 1H)

【0069】

## 原料合成例6

(S)-4-(8-グリシジルオキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン

4-(8-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン3.3g炭酸カリウム3.5gおよび(S)-グリシジルノシレート3.3gを用

い原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物3. 1 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2. 74 (d d,  $J = 4. 9, 2. 4, 1\text{ H}$ )、2. 91 (t,  $J = 4. 9, 1\text{ H}$ ) 3. 37-3. 39 (m, 1 H)、3. 69-3. 73 (br s, 8 H)、4. 03 (d d,  $J = 11. 7, 5. 8, 1\text{ H}$ )、4. 11-4. 13 (m, 1 H)、4. 28 (d d,  $J = 11. 7, 3. 4, 1\text{ H}$ )、4. 94 (s, 2 H) 6. 60 (s, 1 H)、6. 75 (d,  $J = 7. 3, 1\text{ H}$ )、6. 87 (t,  $J = 7. 3, 1\text{ H}$ )、6. 91 (d,  $J = 7. 3, 1\text{ H}$ )

#### 【0070】

#### 原料合成例7

##### 8-メトキシ-N, N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド

8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸8. 0 g、トリエチルアミン14. 0 ml およびシアノリン酸ジエチル8. 2 ml を用い原料合成例4と同様の反応操作を行うことにより表題化合物3. 2 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3. 83 (s, 6 H)、4. 84 (s, 2 H)、6. 45 (d,  $J = 8. 3, 1\text{ H}$ )、6. 50 (d,  $J = 8. 3, 1\text{ H}$ )、6. 99 (s, 1 H)、7. 13 (t,  $J = 8. 3, 2\text{ H}$ )

#### 【0071】

#### 原料合成例8

##### (S)-8-グリシジルオキシ-N, N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド

8-メトキシ-N, N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド3. 2 g および三臭化ホウ素11. 0 g を用い原料合成例5と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物3. 0 g を得た。この褐色油状物のDMF溶液50 ml に炭酸カリウム3. 8 g および(S)-グリシジルノシレート3. 8 g を加え、室温にて10時間攪拌し、水中に注いだ。酢酸エチルにて抽出後、油層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製したところ表題化合物3. 2

g を黄色結晶として得た。融点 115-117°C

## 【0072】

## 原料合成例 9

4-ベンジルオキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 1.2 g の DMF 溶液 100 ml に水素化ナトリウム 1.6 g を加え、室温で 10 分間攪拌した。この反応溶液にヨウ化メチル 2.2 g を加え、更に 1 時間攪拌した。反応溶液を水中にあけ酢酸エチルにて抽出した。油層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去したところ、表題化合物 1.3. 2 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (t,  $J = 6.9, 3\text{ H}$ ) , 4.06 (s, 3 H) , 4.35 (q,  $J = 6.9, 2\text{ H}$ ) , 5.22 (s, 2 H) 6.66 (d,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ ) , 6.98 (t,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ ) , 7.40 (t,  $J = 7.4, 1\text{ H}$ ) , 7.45-7.51 (m, 6 H)

## 【0073】

## 原料合成例 10

4-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 1.3. 0 g のエタノール溶液 200 ml に 10% パラジウム-炭素 1.3 g を加え、水素気流下室温で 8 時間攪拌した。パラジウム-炭素をセライトで濾別後反応溶液を減圧濃縮することにより表題化合物 8.0 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (t,  $J = 6.9, 3\text{ H}$ ) , 4.05 (s, 3 H) , 4.37 (q,  $J = 6.9, 2\text{ H}$ ) , 6.52 (d,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ ) , 6.95 (t,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ ) , 7.19 (t,  $J = 7.4, 1\text{ H}$ ) , 7.41 (s, 1 H)

## 【0074】

## 原料合成例 11

4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステル10.0g、水素化ナトリウム1.6gおよびヨウ化イソブチル3.3m1を用い、原料合成例9と同様の反応操作を行うことにより表題化合物6.0gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (d,  $J = 6.3, 6\text{ H}$ )、1.39 (t,  $J = 7.3, 3\text{ H}$ )、2.22 (pent h,  $J = 6.3, 1\text{ H}$ )、4.25-4.42 (m, 2H)、4.35 (q,  $J = 7.3, 1\text{ H}$ )、5.21 (s, 2H)、6.54 (d,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ )、7.00 (d,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ )、7.20 (t,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ )、7.33-7.41 (m, 5H)

【0075】

原料合成例12

4-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-1-(1-メチルエチル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル6.0gおよび10%パラジウム-炭素0.6gを用い、原料合成例10と同様の反応操作を行うことにより表題化合物を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (d,  $J = 6.3, 6\text{ H}$ )、1.40 (t,  $J = 7.3, 3\text{ H}$ )、2.21 (pent h,  $J = 6.3, 1\text{ H}$ )、4.25-4.42 (m, 2H)、4.35 (q,  $J = 7.3, 1\text{ H}$ )、6.49 (d,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ )、6.96 (d,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ )、7.16 (t,  $J = 7.8, 1\text{ H}$ )、7.42 (s, 1H)

【0076】

原料合成例13

3-クロロ-6-メトキシ-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

J. Med. Chem. 1992, 35, 958-965に記載の方法に従い

、4-メトキシ桂皮酸10.0gと塩化チオニル15mlから合成した3-クロロ-6-メトキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸7.0gの内3.0gを、THF中、ジメチルアミン塩酸塩およびトリエチルアミンと反応させることにより表題化合物1.9gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 3.09 (bs, 3H)、3.12 (bs, 3H)、3.89 (s, 3H)、7.10 (d, 1H, J=8.8)、7.26 (s, 1H)、7.71 (d, 1H, J=8.8)

### 【0077】

#### 原料合成例14

(S)-3-クロロ-6-グリシジルオキシ-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

3-クロロ-6-メトキシ-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド1.9gを塩化メチレン100mlに溶かし-78℃に冷却した。三臭化ホウ素4mlを滴下し、室温まで温度が上昇した後、水中にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去することで表題化合物2.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2.80 (dd, 1H, J=4.8, 2.9) 2.95 (t, 1H, J=4.8)、3.11 (bs, 3H)、3.17 (bs, 3H)、3.41 (m, 1H)、4.00 (dd, 1H, 5.9, 10.8)、4.35 (dd, 1H, J=3.0, 11.5)、7.13 (dd, 1H, J=2.5, 8.7)、7.26 (s, 1H)、7.72 (d, 1H, J=8.8)

### 【0078】

#### 原料合成例15

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン83gとTHF700mlに溶解し、-78℃に冷却した。この温度でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(363ml)を滴下し、0℃まで温度を上げた後、再び-35℃に冷却した。炭酸ガスをバーリングし、反応終了後水にあけ、氷の存在下塩酸でpH1とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下

溶媒を留去することで表題化合物 80 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.55 (s, 3H)、5.37 (s, 2H)、  
7.04 (d, 1H, J = 7.8)、7.41 (t, 1H, J = 7.8)、7.  
50 (d, 1H, J = 8.2)、8.36 (s, 1H)

### 【0079】

原料合成例 16

N, N-ジメチル-4-メトキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド

原料合成例 15 で得た 4-メトキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-カルボン酸 9.6 g をジメチルホルムアミド 75 ml に溶解し、トリエチルアミン 17 ml、ジメチルアミン塩酸塩 4.9 g を加え攪拌した。15 分後、シアノリン酸ジエチル 10 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。冷却下、塩酸水を加え酸性 (pH 1) とした後、45°C で 5 時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に 6 規程塩酸水を加え、50°C で 1 時間加熱攪拌し、反応液を酢酸エチルで抽出した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 9.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.17 (bs, 3H)、3.28 (bs, 3H)  
、6.76 (d, 1H, J = 7.8)、7.23 (t, 1H, J = 7.8)  
、7.36 (d, 1H, J = 7.8)、7.81 (s, 1H)

### 【0080】

原料合成例 17

(S)-4-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチル-4-ヒドロキシメチルオキシベンゾ (b) チオフェン-2-カルボキサミド 9.0 g の DMF 100 ml 溶液に、炭酸カリウム 8.0 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 8.0 g を加えた後、60°C にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し得られた結晶を酢酸エチル

から再結晶することで表題化合物を 7.5 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.81 (dd, 1H, J = 2.4, 4.9)、  
2.96 (t, 1H, J = 4.4)、3.00-3.21 (bs, 6H)、3.  
44-3.48 (m, 1H)、4.08 (dd, 1H, J = 5.8, 11.2)  
、4.41 (dd, 1H, J = 2.4, 11.2)、6.76 (d, 1H, J =  
7.8)、7.32 (t, 1H, J = 7.8)、7.45 (d, 1H, J = 8.  
3)、7.73 (s, 1H)

### 【0081】

原料合成例 18

(S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル) モルホリン

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸 3.5 g  
、モルフォリン 1.0 g およびシアノリン酸ジエチル 3.1 g を用い、原料合成  
例 16 と同様の反応操作により、4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオ  
フェン-2-カルボニル) モルホリン 3.2 g を褐色油状物として得た。この褐  
色油状物 2.0 g を用い、(S)-グリシジルノシレート 2.1 g と原料合成例  
1 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 2.0 g を褐色結晶として得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.81 (dd, 1H, J = 1.9, 4.8)、  
2.97 (t, 1H, J = 4.8)、3.42-3.48 (m, 1H)、3.8  
6-3.95 (bs, 8H)、4.05 (dd, 1H, J = 5.6, 11.2)  
、4.43 (dd, 1H, J = 2.9, 11.4)、6.77 (d, 1H, J =  
8.3)、7.33 (t, 1H, J = 7.8)、7.45 (d, 1H, J = 7.  
8)、7.68 (s, 1H)

### 【0082】

原料合成例 19

(S)-1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル) ピロリジン

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸 3.0 g

、ピロリジン0.75gおよびシアノリン酸ジエチル2.5gを用い、原料合成例16と同様の反応操作により、1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボニル)ピロリジン2.4gを褐色油状物として得た。この褐色油状物2.0gを用い、(S)-グリシジルノシレート2.0gと原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.45gを褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.98-2.10 (bs, 4H)、2.80 (dd, 1H, J=2.9, 4.9)、2.96 (t, 1H, J=4.2)、3.42-3.48 (m, 1H)、3.70 (bs, 2H)、3.87 (bs, 2H)、4.07 (dd, 1H, J=4.8, 11.2)、4.41 (dd, 1H, J=2.9, 11.2)、6.74 (d, 1H, J=7.8)、7.32 (t, 1H, J=7.8)、7.44 (d, 1H, J=8.3)、8.00 (s, 1H)

### 【0083】

#### 原料合成例20

##### (S)-4-グリシジルオキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸4.5g、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩2.1gおよびシアノリン酸ジエチル3.2gを用い、原料合成例16と同様の反応操作により、4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフェン-N-メトキシ-N-メチル-2-カルボキサミド4.0gを褐色油状物として得た。この褐色油状物2.0gを用い、(S)-グリシジルノシレート2.0gと原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物1.1gを褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.78 (dd, 1H, J=2.8, 4.8)、2.98 (t, 1H, J=4.2)、3.42 (s, 3H)、3.43-3.48 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、4.10 (dd, 1H, J=4.9, 11.2)、4.36 (dd, 1H, J=3.5, 11.3)、6.74 (d, 1H, J=7.8)、7.33 (t, 1H, J=8.3)、7.44 (d, 1H

、 J = 8. 3) 、 8. 40 (s, 1H)

## 【0084】

## 原料合成例21

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル

原料合成例3で得た(S)-4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル4. 1gのメタノール溶液70m1に、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン3. 5gを室温にて加え2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)にて精製したところ表題化合物5. 6gを黄色結晶として得た。融点118-119°C

## 【0085】

## 原料合成例22

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル5. 6gのメタノール溶液140m1に、2. 0M水酸化カリウム水溶液100m1を加え、二時間加熱還流した。反応溶液を水中に注ぎ、濃塩酸にて水溶液を酸性とした(pH=1)。これをクロロホルム-メタノール混合溶媒(2:1)で抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて結晶化させ濾取、乾燥したところ、表題化合物の塩酸塩4. 7gを淡黄色結晶として得た。融点234-235°C(分解)

## 【0086】

## 原料合成例23

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル

(S)-(7-グリシジルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル5. 3gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン3. 0gを

用い、原料合成例11と同様の反応操作を行うことにより表題化合物5.2gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (t, J=7.3, 3H), 1.87 - 1.98 (m, 4H), 2.23 (t, J=7.3, 1H), 2.25 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.79 (m, 4H), 3.05 (d, J=10.7, 1H), 3.05 (d, J=10.7, 1H), 3.23 (d, J=10.7, 1H), 4.10 - 4.28 (m, 3H), 4.45 (q, J=7.3, 2H), 6.72 (d, J=8.3, 1H), 7.21 (d, J=8.3, 1H), 7.35 - 7.49 (m, 4H), 7.67 - 7.70 (m, 2H), 7.75 - 7.82 (m, 3H)

#### 【0087】

#### 原料合成例24

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル5.2gのメタノール50ml溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え1時間加熱還流した。反応溶液を濃塩酸により酸性(pH 1)とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧濃縮したところ表題化合物4.0gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.81 - 2.20 (m, 4H), 2.80 - 3.17 (m, 2H), 4.01 (dd, J=9.3, 3.4), 4.12 (dd, J=9.3, 3.4, 1H), 6.75 (d, J=8.3, 1H), 7.19 (d, J=8.3, 1H), 7.48 (t, J=8.3, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 3H), 8.04 (s, 1H)

#### 【0088】

#### 原料合成例25

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸

ノ) プロピルオキシ) - 1 H-インドール-2-カルボン酸

4-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル1.3gのDMF 50ml溶液に炭酸カリウムおよび(S)-グリシジルノシレート1.0gを加え、一昼夜攪拌した。反応溶液を水中にあけ、酢酸エチルにて抽出した。油層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより(S)-4-グリシジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル1.8gを褐色油状物として得た。これをメタノール50mlに溶解し、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.5gと3時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去することにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル1.4gを淡褐色結晶として得た。(融点115-117°C) 次いで、原料合成例22と同様の反応操作を行うことにより表題化合物1.1gを白色結晶として得た。融点171-173°C

【0089】

原料合成例26(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸

原料合成例9で得た4-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル4.0g、(S)-グリシジルノシレート4.5gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン4.3gを用い、原料合成例25と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエ斯特ル5.8gを得た。これをエタノール40mlに溶かし、水40ml、水酸化カリウム4.5gを加え、2時間半還流した。得られた反応液のうちエタノールを減圧留去し、冰冷下で1N塩酸水溶液を40ml加えクロロホルムで抽出した。得られた油層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物にイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶を濾取することにより表題化合物4.2gを淡黄色結晶として得た。融点158-161°C

## 【0090】

## 原料合成例27

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸

原料合成例12で得た4-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル5.0g、(S)-グリシジルノシレート4.5gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン5.3gを用い、原料合成例25と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル7.5gを得た。これをエタノール40mlに溶かし、水30ml、水酸化カリウム4.0gを加え、2時間半還流した。得られた反応液のうちエタノールを減圧留去し、氷冷下で1N塩酸水溶液を30ml加えクロロホルムで抽出した。得られた油層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物にイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶を濾取することにより表題化合物6.7gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.84-0.86 (m, 7H)、2.15-2.23 (m, 5H)、3.11-3.65 (m, 4H)、3.65 (m, 2H)、4.18-4.25 (m, 2H)、4.40 (d, J=7.3, 2H)、4.58 (m, 1H)、6.60 (d, J=7.8, 1H)、7.10 (d, J=8.3, 1H)、7.24 (dd, J=7.8, 8.3, 1H)、7.46-7.47 (m, 4H)、7.74-7.86 (m, 4H)

## 【0091】

## 原料合成例28

1-ヒドロキシイミノ-1-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)メチルアミン

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボニトリル2.8gのエタノール溶液40mlにヒドロキシリルアミン塩酸塩1.2gおよび炭酸水素ナトリウム3

. 0 g を加え 1. 5 時間加熱還流した。無機物を濾別した後、反応溶液を減圧濃縮し、表題化合物 3. 4 g を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) δ : 3. 94 (s, 3 H) , 6. 68 (d, J = 7. 8, 1 H) , 7. 13 (d, J = 7. 8, 1 H) , 7. 19 (s, 1 H) , 7. 26 (t, J = 7. 8, 1 H)

## 【0092】

## 原料合成例 29

3 - (4 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

1 - ヒドロキシイミノ - 1 - (4 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) メチルアミン 3. 4 g を無水酢酸 40 ml に溶解し、14 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をアセトニトリルにて再結晶したところ表題化合物 1. 1 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) δ : 2. 68 (s, 3 H) , 3. 97 (s, 3 H) , 6. 70 (d, J = 8. 3, 1 H) , 7. 22 (d, J = 8. 3, 1 H) , 7. 33 (t, J = 8. 3, 1 H) , 7. 58 (s, 1 H)

## 【0093】

## 原料合成例 30

3 - (4 - ヒドロキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

3 - (4 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 1. 1 g および三臭化ホウ素 4. 2 ml を用い原料合成例 5 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0. 75 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2. 65 (s, 3 H) , 6. 68 (d, J = 7. 8, 1 H) , 7. 12 (d, J = 8. 3, 1 H) , 7. 23 (dd, J = 7. 8, 8. 3, 1 H) , 7. 60 (s, 1 H) , 10. 30 (s, 1 H)

## 【0094】

## 原料合成例 31

(S)-3-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

3-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール0.75gおよび(S)-グリシジルノシレート0.93gを用い、原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.45gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  : 2.69 (s, 3H), 2.83 (dd,  $J = 4.9, 2.5, 1\text{H}$ ), 2.96 (t,  $J = 4.9, 1\text{H}$ ), 3.43-3.45 (m, 1H), 4.13 (dd,  $J = 11.2, 4.4, 1\text{H}$ ), 4.40 (dd,  $J = 11.2, 3.0, 1\text{H}$ ), 6.71 (d,  $J = 7.8, 1\text{H}$ ), 7.25 (d,  $J = 8.3, 1\text{H}$ ), 7.32 (dd,  $J = 8.3, 7.8, 1\text{H}$ ), 7.62 (s, 1H)

【0095】

原料合成例32

1-ヒドロキシイミノ-1-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)メチルアミン

7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボニトリル3.0g、ヒドロキシリルアミン塩酸塩1.4gおよび炭酸水素ナトリウム2.1gを用い原料合成例18と同様の反応操作を行うことにより表題化合物3.3gを褐色結晶として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.97 (s, 3H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H)

【0096】

原料合成例33

3-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

1-ヒドロキシイミノ-1-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)メチルアミン3.3gを用い原料合成例29と同様の反応操作を行うことにより表題化合物1.7gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  : 2.68 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)

、 6. 90 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 21 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 25 (t, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 45 (s, 1 H)

## 【0097】

## 原料合成例34

3 - (7 - ヒドロキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

3 - (7 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 1. 7 g および三臭化ホウ素 6. 5 m l を用い原料合成例5と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1. 5 g を白色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2. 65 (s, 3 H) 、 6. 68 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 12 (d, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 23 (dd, J = 7. 8, 8. 3, 1 H) 、 7. 60 (s, 1 H) 、 10. 30 (s, 1 H) 【0098】

## 原料合成例35

(S) - 3 - (7 - グリシジルオキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

3 - (7 - ヒドロキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 1. 5 g および (S) - グリシジルノシレート 1. 8 g を用い、原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1. 7 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>C1) δ : 2. 69 (s, 3 H) 、 2. 81 (dd, J = 4. 9, 2. 4, 1 H) 、 2. 94 (t, J = 4. 9, 1 H) 、 3. 46 - 3. 48 (m, 1 H) 、 4. 26 (dd, J = 11. 2, 5. 4, 1 H) 、 4. 46 (dd, J = 11. 2, 3. 4, 1 H) 、 6. 95 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 21 (t, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 29 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 46 (s, 1 H)

## 【0099】

## 原料合成例36

N' - (4 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イルカルボニル) アセトヒドロ

ジド

4-メトキシベンゾ（b）フラン-2-カルボン酸43.4gのTHF溶液700m1に1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール（CDI）38.4gを加え、室温にて1時間攪拌した。この反応溶液にアセトヒドラジン17.6gを加え更に1時間攪拌した。反応溶液を水中に注ぎ析出した結晶を濾取し乾燥したところ表題化合物38.4gを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.91 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)、6.86 (d, J = 7.8, 1H)、7.25 (d, J = 7.8, 1H)、7.42 (t, J = 7.8, 1H)、7.61 (s, 1H)、9.92 (s, 1H)、10.46 (s, 1H)

## 【0100】

## 原料合成例37

2-(4-メトキシベンゾ（b）フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

N'-(4-メトキシベンゾ（b）フラン-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド15.6gの1,2-ジクロロエタン溶液400m1にトリエチルアミン21m1およびトリフェニルホスфин19.8gを加え、反応温度を5°Cとした。この反応溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(4.0%トルエン溶液)33m1を15分間かけて滴下した。反応温度を室温として1.5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製したところ表題化合物4.6gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>C1)  $\delta$  : 2.65 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、6.72 (d, J = 8.3, 1H)、7.22 (d, J = 8.3, 1H)、7.36 (t, J = 8.3, 1H)、7.56 (s, 1H)

## 【0101】

## 原料合成例38

2-(4-ヒドロキシベンゾ（b）フラン-2-イル)-5-メチル-1,

4-オキサジアゾール

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール 6.5 g および三臭化ホウ素 27 ml を用い原料合成例5と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3.3 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.60 (s, 3 H)、6.71 (d, J = 8.3, 1 H)、7.16 (d, J = 8.3, 1 H)、7.29 (t, J = 8.3, 1 H)、7.68 (s, 1 H)

## 【0102】

## 原料合成例39

(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール 3.3 g および (S)-グリシジルノシレート 3.7 g を用い、原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 1.1 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>C1)  $\delta$  : 2.65 (s, 3 H)、2.83 (dd, J = 4.9, 2.4, 1 H)、2.96 (t, J = 4.9, 1 H)、3.43-3.46 (m, 1 H)、4.09 (dd, J = 11.2, 5.8, 1 H)、4.42 (dd, J = 11.2, 2.9, 1 H)、6.72 (d, J = 8.3, 1 H)、7.23 (d, J = 8.3, 1 H)、7.34 (t, J = 8.3, 1 H)、7.59 (s, 1 H)

## 【0103】

## 原料合成例40

2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸 1.0 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、これに 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 12.6 g とアセトヒドラジン 4.0 g を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

ムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体19gを得た。この油状成績体19gを1, 2-ジクロロエタン300mlに溶解し、トリフェニルホスフィン39g、トリエチルアミン25mlを加え氷冷下で攪拌した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液)75gを加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで淡黄色結晶として表題化合物8.0gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.65(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.92(d, J=7.8, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.51(s, 1H)

#### 【0104】

#### 原料合成例4.1

#### N'-(4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド

4-メトキシメチルオキシベンゾチオフェン-2-カルボン酸7gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、これにCDI7.3gおよびアセトヒドラジン2.4gを加えて、室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取することにより、表題化合物3.9gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.99(s, 3H), 3.32(bs, 2H), 3.51(s, 3H), 5.37(s, 2H), 7.03(d, J=7.8, 1H), 7.36(t, J=7.8, 1H), 7.52(d, J=7.8, 1H), 8.32(s, 1H)

#### 【0105】

#### 原料合成例4.2

#### 2-(4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

N'-(4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド2.4gを1,2-ジクロロエタン50mlに溶解し、

トリフェニルホスフィン3. 2 g、トリエチルアミン2 m1を加え氷冷下で攪拌した。ジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液)5. 2 gを加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで淡黄色結晶として表題化合物1. 4 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2. 61(s, 3H), 3. 54(s, 3H)  
、5. 38(s, 2H)、7. 05(d, J=7. 8, 1H)、7. 38(t,  
J=7. 8, 1H)、7. 52(d, J=7. 8, 1H)、8. 12(s, 1H)  
)

## 【0106】

## 原料合成例4 3

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-5-メチル-1,  
3, 4-オキサジアゾール

4-メトキシメチルオキシ-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾチオフェン1. 4 gを酢酸-水(1:1)10m1に溶解し、80℃で4時間加熱した。反応液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体1. 4 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2. 61(s, 3H), 6. 83(d, J  
=7. 8, 1H)、7. 32(t, J=7. 8, 1H)、7. 44(d, J=7  
. 8, 1H)、8. 07(s, 1H)、10. 44(bs, 1H)

## 【0107】

## 原料合成例4 4

N'-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)アセト  
ヒドラジド

4-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステル10gをジオキサン-水(1:1)200m1に溶解し、水酸化カリウム3. 8 gを加えて2時間加熱還流した。反応液を冰水に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで

抽出した。有機層を食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、4-ベンジルオキシ-1-カルボン酸の淡黄色結晶9.0 gを得た。このものをジメチルホルムアミド100 mlに溶解し、これにWSC 7.6 g、HOBT 6.9 g、トリエチルアミン7.0 mlとアセトヒドラジン2.6 gを加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取することにより、表題化合物10 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.93 (s, 3H)、5.22 (s, 2H)、6.62 (d, J=7.8, 1H)、7.04 (d, J=7.8, 1H)、7.11 (t, J=7.8, 1H)、7.36-7.45 (m, 5H)、7.54 (s, 1H)、9.85 (s, 1H)、10.20 (s, 1H)、11.67 (s, 1H)

## 【0108】

## 原料合成例45

4-ベンジルオキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール

N'-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)アセトヒドラジド7.5 gをテトラヒドロフラン250 mlに溶解し、トリフェニルホスфин9.0 g、トリエチルアミン6 mlを加え氷冷下で攪拌した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液)17.7 gを加えた後、50°Cで2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで黄色結晶として表題化合物6.0 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.59 (s, 3H)、5.25 (s, 2H)、6.65 (d, J=7.8, 1H)、7.07 (d, J=7.8, 1H)、7.15 (m, 2H)、7.34 (m, 1H)、7.41 (m, 2H)、7.53 (m, 2H)、12.21 (s, 1H)

## 【0109】

## 原料合成例46

N' - (7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ベンゾヒドラジド

7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボヒドラジド10gをジクロロメタン100mlに溶解し、これにトリエチルアミン9.0mlと塩化ベンゾイル7.8gを加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで、白色結晶として表題化合物5.0gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.00(s, 3H), 7.08(d, J=7.8, 1H), 7.27(t, J=7.8, 1H), 7.35(d, J=7.8, 1H), 7.47-7.60(m, 3H), 7.68(s, 1H), 7.94(m, 2H), 10.57(s, 1H), 10.76(s, 1H)

【0110】

原料合成例4 7

2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアソール

N' - (7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ベンゾヒドラジド5.0gを塩化チオニル20mlに溶解し、80℃で1時間加熱攪拌した。塩化チオニルを減圧留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮すると淡黄色結晶として、表題化合物3.7gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.02(s, 3H), 7.12(d, J=7.8, 1H), 7.29(t, J=7.8, 1H), 7.38(d, J=7.8, 1H), 7.63-7.68(m, 3H), 7.88(s, 1H), 8.13(m, 2H)

【0111】

原料合成例4 8

N' - (4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)トリフルオロアセトヒドラジド

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボヒドラジド9.5gの塩化メチレン溶液250mlに無水トリフルオロ酢酸8.5mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をヘキサンで結晶化させ濾取、乾燥したところ表題化合物10.5gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.94 (s, 3H), 6.89 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.45 (t,  $J = 8.3$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)

## 【0112】

## 原料合成例49

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

$\text{N}'-(4-\text{メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル})$  トリフルオロアセトヒドラジド5.2g、トリエチルアミン7.2ml、トリフェニルホスフィン9.0gおよびジエチルアゾジカルボキシラート(40%トルエン溶液)6.2mlを用い原料合成例37と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物4.0gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  : 3.98 (s, 3H), 6.71 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.18 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.48 (t,  $J = 8.3$ , 1H), 7.95 (s, 1H)

## 【0113】

## 原料合成例50

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール4.0gおよび三臭化ホウ素15mlを用い原料合成例5と同様の反応操作を行うことにより表題化合物3.6gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 6.73 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.

2.2 (d, J = 8. 3, 1 H)、7.36 (t, J = 8. 3, 1 H)、10.5  
2 (s, 1 H)

## 【0114】

## 原料合成例51

(S)-(2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-  
トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール3.3 g および(S)-グリシジルノシレート3.7 g を用い、原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物1.1 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) δ : 2.83 (dd, J = 4.9, 2.4, 1 H)  
、2.99 (t, J = 4.9, 1 H)、3.44-3.46 (m, 1 H)、4.  
12 (dd, J = 11.2, 5.9, 1 H)、4.44 (dd, J = 11.2,  
2.9, 1 H)、6.76 (d, J = 8.3, 1 H)、7.27 (d, J = 8.  
3, 1 H)、7.42 (t, J = 8.3, 1 H)、7.83 (s, 1 H)

## 【0115】

## 原料合成例52

N'-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)トリフルオロアセトヒドラジド

7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボヒドラジド14.0 g の塩化メチレン溶液300 ml に無水トリフルオロ酢酸11.5 ml を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をヘキサンで結晶化させ濾取、乾燥したところ表題化合物16.1 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.11 (d, J = 7.8, 1 H)、7.  
28 (t, J = 7.8, 1 H)、7.35 (d, J = 7.8, 1 H)、7.69  
(s, 1 H)、11.10 (s, 1 H)

## 【0116】

## 原料合成例53

2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル

-1, 3, 4-オキサジアゾール

N'-(1, 1, 1-トリフルオロアセト)-N'-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2イル)カルボヒドラジン14.6gの1, 2-ジクロロエタン溶液280mlに塩化チオニル4.2mlおよびDMF 0.1mlを加え、4.5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製したところ表題化合物2.4gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C1) δ: 4.06 (s, 3H), 6.99 (d, J=6.9, 1H), 7.22 (m, 7.26-7.31, 2H), 7.72 (s, 1H)

## 【0117】

## 原料合成例54

2-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール

2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール2.4gおよび三臭化ホウ素5.0mlを用い原料合成例5と同様の反応操作を行うことにより表題化合物2.2gを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.96 (d, J=7.3, 1H), 7.19 (t, J=7.3, 1H), 7.29 (t, d=7.3, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)

## 【0118】

## 原料合成例55

(S)-2-(7-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール

2-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール2.4gおよび(S)-グリシジルノシレート2.2gを用い、原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物1.0gを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C1) δ : 2.81-2.85 (m, 1H)、2.96-2.98 (m, 1H)、3.42-3.50 (m, 1H)、4.23 (dd, J = 11.2, 5.8, 1H)、4.52 (dd, J = 11.2, 3.4, 1H)、7.04 (d, J = 7.8, 1H)、7.30 (t, J = 7.8, 1H)、7.33 (d, J = 7.8, 1H)、7.71 (s, 1H)

## 【0119】

## 原料合成例56

5-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸1.9gのTHF溶液50mLに塩化チオニル0.9mLおよびDMF0.1mLを加え20分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をピリジン50mLに溶解しアセトアミドオキシム塩酸塩1.3gを加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=6:1）にて精製したところ表題化合物1.0gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C1) δ : 2.51 (s, 3H)、3.98 (s, 3H)、6.73 (d, J = 7.8, 1H)、7.24 (d, J = 8.3, 1H)、7.38 (dd, J = 7.8, 8.3, 1H)、7.73 (s, 1H)

## 【0120】

## 原料合成例57

5-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

5-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール0.98gおよび三臭化ホウ素3.1mLを用い、原料合成例5と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.72gを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.44 (s, 3H)、6.69 (d, J = 8.3, 1H)、7.10 (d, J = 8.3, 1H)、7.31 (t, J = 8.3, 1H)、7.79 (s, 1H)

## 【0121】

## 原料合成例58

(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール3.3gおよび(S)-グリシジルノシレート3.7gを用い、原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物1.1gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  : 2.51 (s, 3H), 2.83 (dd,  $J = 4.8, 2.4, 1\text{H}$ ), 2.96 (t,  $J = 4.8, 1\text{H}$ ), 3.42-3.46 (m, 1H), 4.11 (dd,  $J = 11.2, 5.8, 1\text{H}$ ), 4.42 (dd,  $J = 11.2, 2.9, 1\text{H}$ ), 6.73 (d,  $J = 8.3, 1\text{H}$ ), 7.26 (d,  $J = 8.3, 1\text{H}$ ), 7.39 (t,  $J = 8.3, 1\text{H}$ ), 7.78 (s, 1H)

## 【0122】

## 原料合成例59

4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

4-メトキシメチルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸7gをメタノール140mlにとかし、氷冷下塩化チオニル2.0mlを加えた後、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去することで表題化合物6.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.95 (s, 3H), 6.82 (d, 1H,  $J = 4.8$ ), 7.23-7.38 (m, 2H), 8.30 (s, 1H)

## 【0123】

## 原料合成例60

5-(4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

4-ヒドロキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル6.

0 g をジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム 1.7 g を加えた。30分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル 3 g を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水にあけ酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。テトラヒドロフラン 100 ml を加え氷冷し、モレキュラーシーブス (4 A) の存在下水素化ナトリウム 1.6 g およびアセトアミドオキシム 3.0 g を加え、30分間加熱還流した。冷却後水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。ここへテトラヒドロフラン 35 ml、6 N 塩酸 20 ml を加え、50°C にて30分間攪拌した。反応液を水にあけ酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することで表題化合物 2. 4 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.50 (s, 3H)、5.70 (bs, 1H)  
、6.78 (d, 1H, J = 7.6)、7.34 (t, 1H, J = 7.8)、7.  
47 (d, 1H, J = 8.3)、8.33 (s, 1H)

## 【0124】

## 原料合成例 6 1

(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3  
-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

原料合成例 1 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.48 (s, 3H)、2.83 (dd, 1H,  
J = 2.4, 4.9)、2.98 (t, 1H, J = 4.4)、3.42-3.4  
8 (m, 1H)、4.14 (dd, 1H, J = 5.9, 11.3)、4.41 (d  
d, 1H, J = 3.0, 10.8)、6.80 (d, 1H, J = 7.8)、7  
.40 (t, 1H, J = 7.8)、7.48 (d, 1H, J = 8.3)、8.3  
5 (s, 1H)

## 【0125】

## 原料合成例 6 2

1-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)ブタン-1,3-ジオン

2-アセチル-4-メトキシベンゾ(b)チオフェン2.4gを酢酸エチル50mlに溶解し、氷冷下水素化ナトリウム1.5gを加えた。10分間室温で攪拌した後、1時間加熱還流した。冷却後水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することで表題化合物0.7gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2.21(s, 3H)、3.96(s, 3H)、6.25(s, 1H)、6.68(d, 1H, J=7.8)、6.68(d, 1H, J=7.6)、7.15(d, 1H, J=7.8)、7.33(t, 1H, J=7.8)、7.56(s, 1H)

#### 【0126】

#### 原料合成例63

#### (S)-3-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-1,5-ジメチルピラゾール

1-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)ブタン-1,3-ジオン1.0gをメタノール30mlにとかし、ここへメチルヒドラジン0.3gを加え、20分間加熱還流した。反応溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/アセトン)で精製した。得られた油状物に塩化メチレン30mlを加え、-40℃に冷却し、三臭化ホウ素1mlを滴下した。反応終了後、水にあけ酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することにより、3-(4-ヒドロキシルベンゾ(b)フラン-2-イル)-1,5-ジメチルピラゾール0.85gを褐色油状物として得た。これと(S)-グリシジルノシレート0.75gを用い、原料合成例1と同様の方法により表題化合物0.53gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2.33(s, 3H)、2.82(dd, 1H, J=2.8, 4.8)、2.94(t, 1H, J=4.4)、3.86(s, 3H)、4.13(dd, 1H, J=5.4, 11.2)、4.36(dd, 1H, J=3.4, 11.2)、6.40(s, 1H)、6.65(d, 1H, J=6.3)、7.06(s, 1H)、7.08-7.12(m, 2H)

【0127】

原料合成例64

7-メトキシベンゾ（b）フラン-2-カルボン酸

アセトン300ml中、o-バニリン70g、ブロモ酢酸エチル50g、炭酸カリウム70gを加え五時間加熱攪拌した。冷却後水にあけ、析出した結晶を濾取した。結晶を乾燥後、ジメチルホルムアミド500mlに溶かし、1, 8-ジアザビシクロ(5, 4, 0)ウンデー7セン(DBU)50mlを加えて110°Cで30分間加熱攪拌した。冷却後水にあけ生じた結晶を濾取し乾燥することにより表題化合物のエチルエステル体を56g得た。この結晶25gをエタノール50mlにとかし、水酸化カリウム水溶液(22g/100ml)を加え、40°Cで10分間攪拌した。冷却後塩酸にて酸性にし、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することにより表題化合物15gを得た。融点212-214°C

【0128】

原料合成例65

2-(7-ヒドロキシベンゾ（b）フラン-2-イル)-5-メチルオキサゾール

7-メトキシベンズ(b)フラン-2-カルボン酸6.0gをクロロホルム30mlにとかし、ジメチルホルムアミド1mlを加えた。塩化チオニル4.0mlを加え、50°Cにて2時間加熱攪拌した。減圧下反応溶媒を留去し、あらためてテトラヒドロフラン100mlを加え冷却した。攪拌しながら、プロパルギルアミン1.65g、トリエチルアミン12mlを溶かしたテトラヒドロフラン溶液を滴下し室温で2時間攪拌した。水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去した。この生成物4gを酢酸40mlにとかし、酢酸水銀(II)0.5gを加えて2時間還流した。冷却後、酢酸を減圧下留去し炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去すると、淡黄色の結晶が1.5g得られた。この結晶を塩化メチレン30mlに溶解し、-20°Cに冷却した。三臭化ホウ素0.8mlを滴下し0°Cで1時間攪拌した。反応溶液を

水にあけ、テトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去することにより表題化合物1.0を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.42 (s, 3H)、6.92-6.95 (m, 2H)、7.01-7.13 (m, 1H)、7.18-7.35 (m, 1H)、7.63 (d, 1H, J=2.8)

#### 【0129】

#### 原料合成例66

#### 5-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール

メタノール100mlに氷冷下、攪拌しながら塩化チオニル10mlを滴下した。続いて7-メトキシベンゾ(b)フラン2-カルボン酸10gを加えて、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、析出した黄色結晶を濾取することにより、7-メトキシベンゾ(b)フラン2-カルボン酸メチルエステル11.2gを得た。このものを精製せず次の反応に用いた。アセトンオキシム4.8gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、-5℃で攪拌しながらブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)80mlを滴下した。その後氷冷下で1時間攪拌した後、7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸メチルエステル11.2gのテトラヒドロフラン溶液50mlを加え、室温で20時間攪拌した。硫酸28gをテトラヒドロフラン120ml-水30mlに溶解した溶液を調製し、これに反応液を注ぎ、2時間加熱還流した。冷却後、反応液を冰水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、表題化合物2.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38 (s, 3H)、4.04 (s, 3H)、6.57 (s, 1H)、6.88 (d, J=7.8, 1H)、7.22 (m, 3H)

#### 【0130】

#### 原料合成例67

#### 4-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-2-メチルチアゾール

(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)- $\alpha$ -ブロモメチルケトン 2.7 g のエタノール溶液 30 ml にチオアセタミド 0.75 g を加え 6 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより表題化合物 2.7 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.72 (s, 3 H)、3.91 (s, 3 H)、6.81 (d, J = 7.3, 1 H)、7.13 (s, 1 H)、7.21 (d, J = 7.3, 1 H)、7.27 (t, J = 7.3, 1 H)、7.90 (s, 1 H)

## 【0131】

## 原料合成例 68

2-(2'-ヒドロキシスチリル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

テトラヒドロフラン 40 ml に、2-メトキシメチルオキシシンナム酸 4.0 g、CDI 3.1 g を順に加え攪拌した。1 時間後、アセチルヒドラジド 1.4 g を加え更に 3 時間攪拌し、反応溶液を水にあけ酢酸エチルで抽出することにより油状物質 3.5 g を得た。この油状物質をジクロロエタン 300 ml に溶解し、トリフェニルホスфин 5 g、トリエチルアミン 3.3 ml を加え、氷冷下 D E A D 8.3 g を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機溶媒を乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン) で精製することにより油状物質 2.2 g を得た。この油状物質を水 20 ml、塩酸 20 ml 中で 2 時間加熱攪拌し、冷却後水にあけ酢酸エチルで抽出することにより表題化合物 1.5 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 2.58 (s, 3 H)、6.45 (bs, 1 H)、6.90 (t, J = 7.8, 1 H)、6.98 (d, J = 7.5, 1 H)、7.19 (d, J = 7.5, 1 H)、7.40 (J = 8.0, 1 H)、7.42 (d, J = 15.8, 1 H)、7.68 (d, J = 15.8, 1 H)

## 【0132】

## 原料合成例 69

2-(2'-ヒドロキシスチリル)ベンゾチアゾール

サリチルアルデヒド6. 1 g と2-メチルチアゾール7. 5 g を混ぜここへ濃塩酸1. 5 ml を添加し100°Cにて9時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却し、水酸化カリウム水溶液を加えたのちエーテルで水層を洗った。水層を塩酸酸性にし再度酢酸エチルで抽出した。有機溶媒を乾燥後濃縮することにより表題化合物2. 5 g を淡黄色結晶として得た。融点235-236°C

## 原料合成例70

5-(2'-ヒドロキシスチリル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

アセトアミドオキシム7. 5 g、モレキュラーシブス(4A)10 g、水素化ナトリウム5 g をテトラヒドロフラン200 ml に加え加熱還流させた。この反応溶液に2-メトキシメチルオキシシンナム酸エチルエステル12 g を滴下し2時間加熱を続けた。冷却後、氷にあけ、酢酸エチルにて抽出し、有機層を減圧下濃縮した。これにテトラヒドロフラン10 ml と6Nの塩酸20 ml を加え、50°Cにて30分間加熱攪拌すると結晶が析出した。この結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物6. 0 g を白色結晶として得た。融点184-186°C

## 【0133】

## 原料合成例71

(S)-4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン

水素化ナトリウム0. 22 g のDMF懸濁液40 ml に4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン0. 80 g のDMF溶液10 ml を氷冷下滴下し、室温で30分間攪拌した。この反応液に氷冷下、(S)-グリシジルノシレート1. 4 g のDMF溶液10 ml を滴下し、二時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製したところ表題化合物0. 61 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2. 60 (s, 3H) , 2. 82 (d d, J=4. 9, 5, 1H) , 2. 97 (t, J=4. 4, 1H) , 3. 43-3. 46 (m

、 1 H) 、 4. 09 (d d, J = 10. 8, 5. 9, 1 H) 、 4. 42 (d d, J = 10. 8, 3. 0, 1 H) 、 6. 69 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 20 (d, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 39 (t, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 65 (s, 1 H)

## 【0134】

## 原料合成例 7 2

(S)-4-グリシジルオキシ-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン

水素化ナトリウム 1. 4 g の DMF 懸濁液 60 ml に 4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン 6. 1 g の DMF 溶液 30 ml を氷冷下滴下し、室温で 30 分間攪拌した。この反応液に氷冷下、(S)-グリシジルノシレート 9. 1 g の DMF 溶液 30 ml を滴下し、二時間攪拌した。反応溶液を冰水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製したところ表題化合物 3. 1 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2. 59 (s, 3 H) 、 2. 79 (s, 3 H) 、 2. 83 (d d, J = 4. 9, 2. 3, 1 H) 、 2. 96 (t, J = 4. 3, 1 H) 、 3. 43 - 3. 45 (m, 1 H) 、 4. 08 (d d, J = 11. 2, 5. 4, 1 H) 、 4. 37 (d d, J = 11. 2, 3. 0, 1 H) 、 6. 62 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 11 (d, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 34 (t, J = 8. 3, 1 H)

## 原料合成例 7 3

N'-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)プロピオノヒドラジド

(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ヒドラジド 8. 5 g の THF 200 ml 溶液に無水プロピオン酸 8. 1 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化させ濾取、乾燥したところ表題化合物 8. 3 g を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.05 (t, J = 7.8, 3H)、2.19 (q, J = 7.8, 2H)、3.93 (s, 3H)、6.86 (d, J = 7.8, 1H)、7.25 (d, J = 8.3, 1H)、7.41 (t, J = 8.3, 1H)、7.62 (s, 1H)、9.89 (s, 1H)、10.46 (s, 1H)

## 原料合成例74

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール

オキシ塩化リソ 60m1に原料合成例73で得たN'-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)プロピオノヒドラジド8.3gを加え、90°Cにて1時間攪拌した。冷後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。次いで油層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮したところ、表題化合物4.5gを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (t, J = 7.8, 3H)、2.99 (q, J = 7.8, 2H)、3.97 (s, 3H)、6.72 (d, J = 7.8, 1H)、7.22 (d, J = 8.3, 1H)、7.36 (t, J = 8.3, 1H)、7.57 (s, 1H)

## 原料合成例75

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール

原料合成例74で得た2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール4.5gの塩化メチレン溶液60m1に三臭化ホウ素11.8m1を加え室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ1時間攪拌の後、クロロホルム-メタノール混合溶媒(2:1)にて抽出し、次いで油層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮したところ、表題化合物3.1gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.33 (t, J = 7.8, 3H)、2.96 (q, J = 7.8, 2H)、6.71 (d, J = 8.3, 1H)、7.16 (d, J = 8.8, 1H)、7.29 (t, J = 8.3, 1H)、7.69 (s

、 1 H) 、 10. 37 (s, 1 H)

## 原料合成例 76

(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール

原料合成例 75 で得た 2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール 3. 1 g、(S)-グリシジルノシレート 3. 5 g および炭酸カリウム 5. 6 g を用い、原料合成例 1 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 3. 8 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 47 (t, J = 7. 8, 3 H) 、 2. 83 (dd, J = 3. 9, 2. 4, 1 H) 、 2. 96 (t, J = 3. 9, 1 H) 、 2. 99 (q, J = 7. 8, 2 H) 、 3. 42 - 3. 48 (m, 1 H) 、 4. 11 (dd, J = 11. 3, 5. 9, 1 H) 、 4. 42 (dd, J = 11. 3, 3. 0, 1 H) 、 6. 72 (d, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 25 (d, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 32 (t, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 61 (s, 1 H)

## 原料合成例 77

5-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール

アセトンオキシム 5. 0 g の THF 溶液 160 ml に氷冷下、n-ブチルリチウム (1. 6 M ヘキサン溶液) を 15 分間で滴下し、1 時間攪拌した。これに 4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸 メチルエステル 6. 7 g の THF 溶液 60 ml を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ、これに濃硫酸 4 ml を注意深く加え、さらに 20 分間攪拌した。炭酸水素ナトリウムにより水層を中和した後、酢酸エチルにて抽出し、油層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧濃縮したところ、表題化合物 3. 0 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 38 (s, 3 H) 、 3. 96 (s, 3 H) 、 6. 46 (s, 1 H) 、 6. 69 (d, J = 7. 8, 1 H) 、 7. 15 (d, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 29 (t, J = 8. 3, 1 H) 、 7. 32 (s, 1 H)

## 原料合成例78

5-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール

5-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール3.0gおよび三臭化ホウ素7.6m1を用い原料合成例5と同様の反応操作を行うことにより表題化合物2.6gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.30(s, 3H), 6.68(d, J=7.8, 1H), 6.85(s, 1H), 7.10(d, J=8.3, 1H), 7.22(t, J=8.3, 1H), 7.49(s, 1H)

## 原料合成例79

(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール

5-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール2.6g、(S)-グリシジルノシレート3.1gおよび炭酸カリウム5.0gを用い、原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物2.8gを褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.82(dd, J=4.9, 2.4, 1H), 2.96(t, J=4.9, 1H), 3.43-3.46(m, 1H), 4.11(dd, J=11.2, 5.4, 1H), 4.39(dd, J=11.2, 3.0, 1H), 6.49(s, 1H), 6.70(d, J=8.3, 1H), 7.17(d, J=8.3, 1H), 7.28(t, J=8.3, 1H), 7.36(s, 1H)

## 原料合成例80

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール

N'-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イルチオカルボニル)アセトヒドラジド1.1gのトルエン溶液5.0m1にメタンスルホン酸1.0m1を加え80℃にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルおよび炭酸カリウム水溶液で溶解し、油層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し

、溶媒を減圧濃縮したところ表題化合物0.82gを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.85 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)  
 、6.70 (d, J = 7.8, 1H)、7.18 (d, J = 8.3, 1H)、7  
 .32 (t, J = 8.3, 1H)、7.57 (s, 1H)

#### 原料合成例81

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,

#### 4-チアジアゾール

2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,  
 4-チアジアゾール0.98gおよび三臭化ホウ素2.3mlを用い原料合成例  
 5と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.89gを淡黄色結晶として  
 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.80 (s, 3H)、6.70 (d, J  
 = 7.3, 1H)、7.13 (d, J = 8.3, 1H)、7.25 (t, J = 8  
 .3, 1H)、7.67 (s, 1H)

#### 原料合成例82

(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メ  
チル-1,3,4-チアジアゾール

2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3  
 , 4-チアジアゾール1.1g、(S)-グリシジルノシレート1.2gおよび  
 炭酸カリウム3.0gを用い原料合成例1と同様の反応操作を行うことにより表  
 題化合物1.0gを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.82 (dd, J = 4.9, 3.0, 1H),  
 2.96 (t, J = 4.9, 1H)、3.42-3.46 (m, 1H)、4.  
 13 (dd, J = 10.8, 5.9, 1H)、4.40 (dd, J = 10.8, 3.  
 0, 1H)、6.71 (d, J = 7.8, 1H)、7.20 (d, J = 8.3,  
 1H)、7.31 (t, J = 8.3, 1H)、7.61 (s, 1H)

#### 原料合成例83

N-プロパルギル-4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド

4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸44.0gとプロパルギル

アミン12gをジメチルホルムアミド200mlに溶解し、これにWSC48.0g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール塩酸塩(HOBt)43.0gおよびトリエチルアミン50mlを室温にて加え4時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮することにより表題化合物の黄色結晶45.0gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 3.32(s, 1H), 3.92(s, 3H), 4.06(m, 2H), 6.65(d, J=7.8, 1H), 7.18(d, J=7.8, 1H), 7.26(t, J=7.8, 1H), 7.36(s, 1H), 8.86(m, 1H)

#### 原料合成例84

##### 2-(4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチルオキサゾール

原料合成例83で得た、N-プロパルギル-4-メトキシベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド45.0gの酢酸溶液200mlに、酢酸水銀7.0gを加え、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、水を加え炭酸カリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製することにより、表題化合物15.0gを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.42(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.70(d, J=7.8, 1H), 6.90(s, 1H), 7.20(d, J=7.8, 1H), 7.29(t, J=7.8, 1H), 7.38(s, 1H)

#### 原料合成例85

##### 2-(4-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチルオキサゾール

原料合成例83で得た、4-メトキシ-2-(5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン15.0gのジクロロメタン溶液100mlに氷冷下、三臭化ホウ素14mlを滴下した。室温で3時間攪拌後、反応液を冰水に注ぎ、室温でさらに3時間攪拌した。結晶を濾取、酢酸エチルに溶解し、

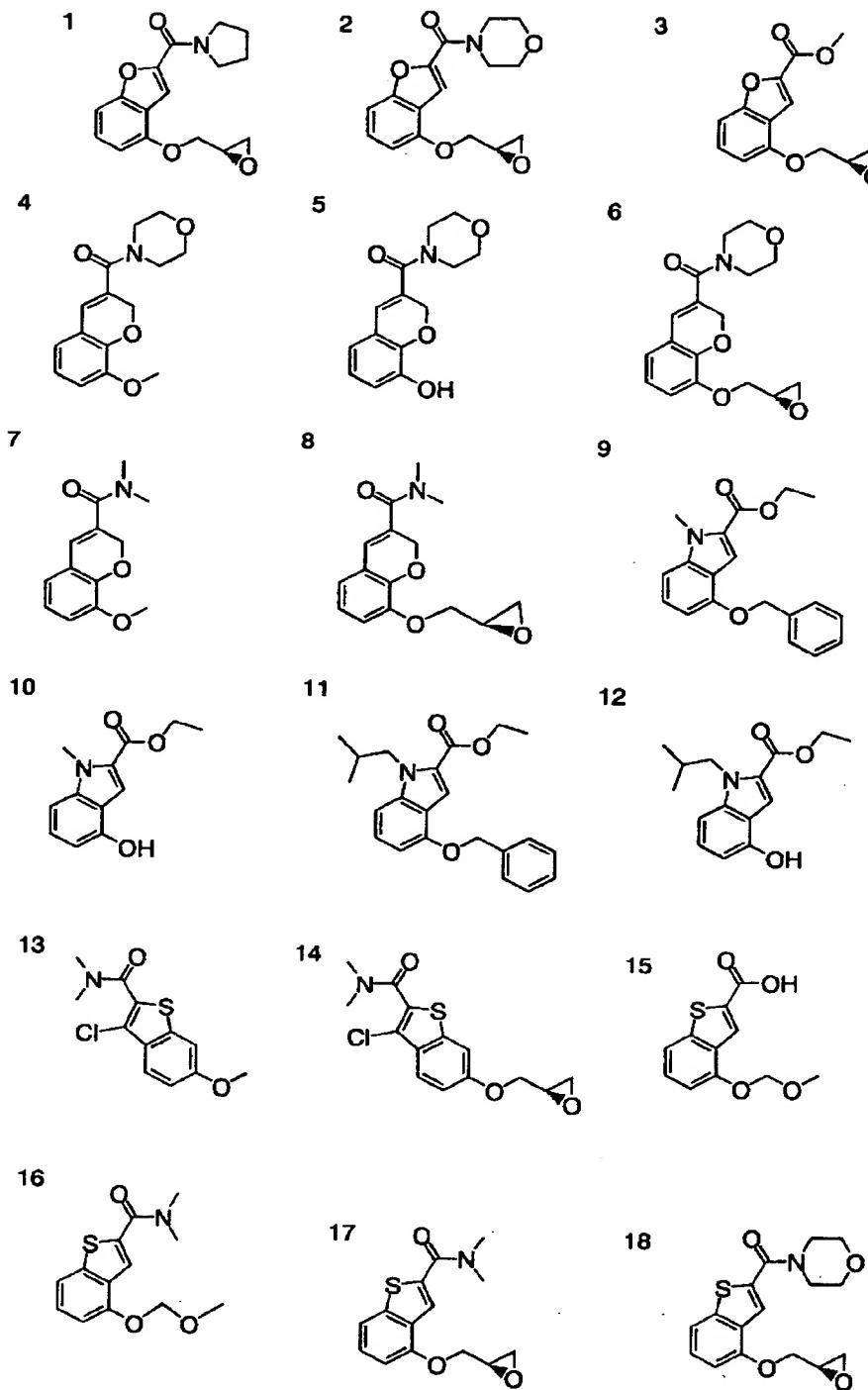
1 N-HClを加えて一昼夜攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、黄色結晶として表題化合物 11.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.41 (s, 3 H)、6.68 (d, J = 7.8, 1 H)、7.04 (s, 1 H)、7.10 (d, J = 7.8, 1 H)、7.21 (t, J = 7.8, 1 H)、7.45 (s, 1 H)、10.17 (b s, 1 H)

原料合成例で得られる化合物の構造式は化31～化35の通りである。

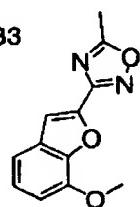
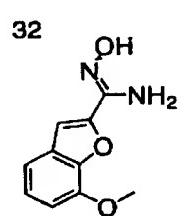
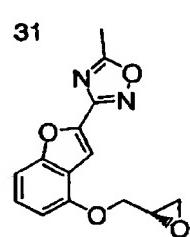
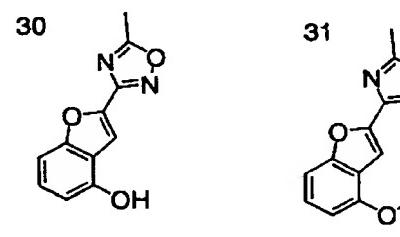
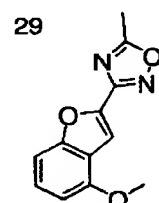
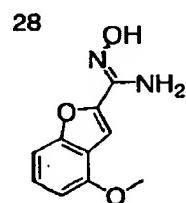
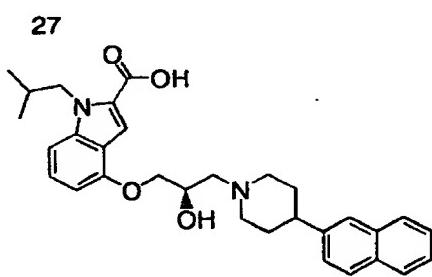
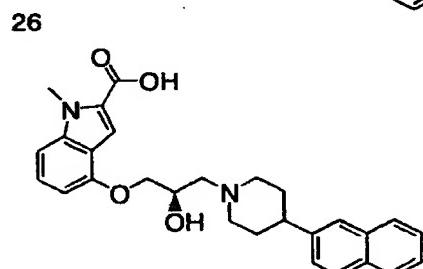
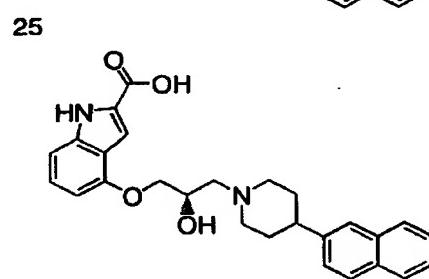
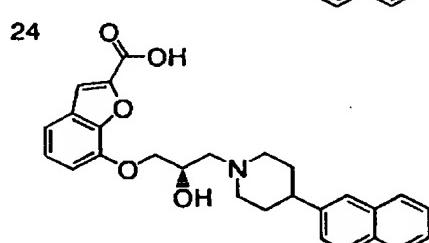
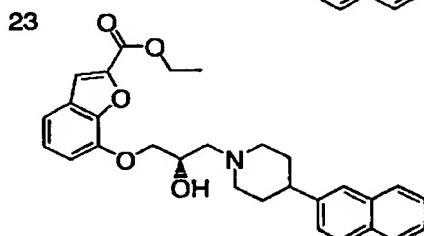
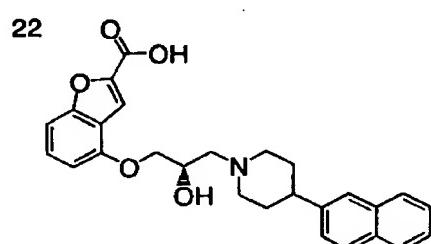
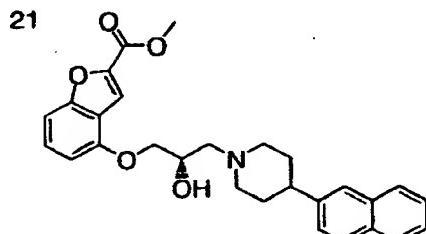
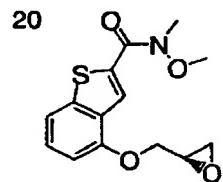
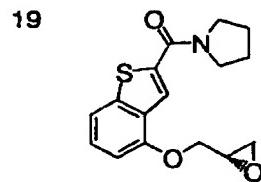
【0135】

【化31】



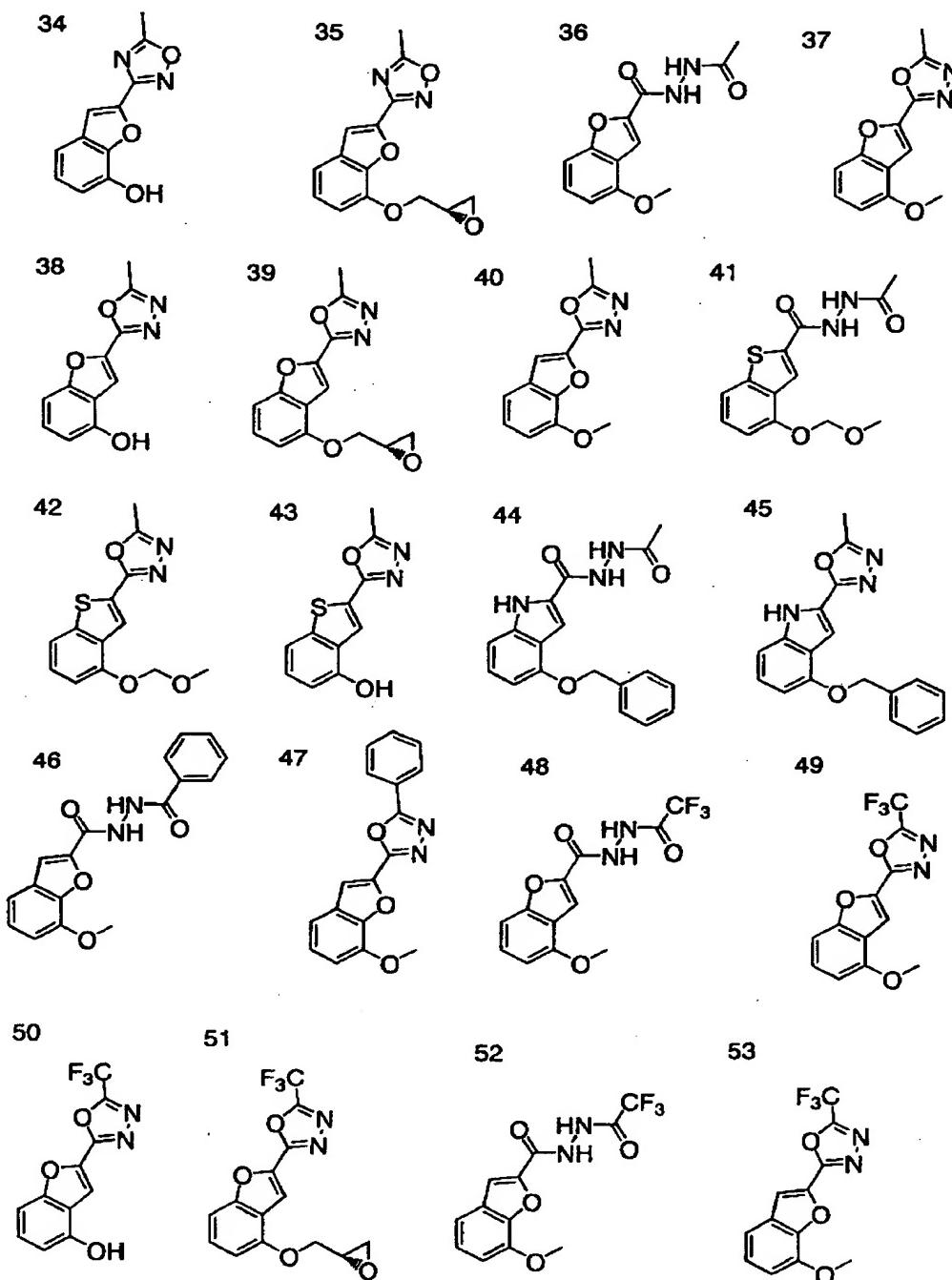
【0136】

【化32】



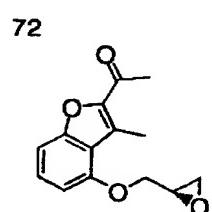
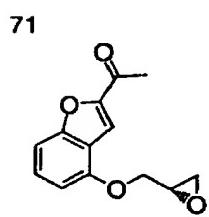
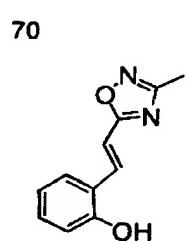
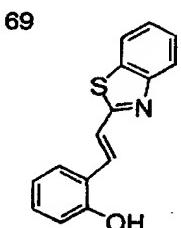
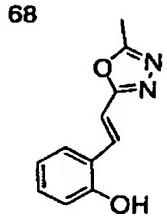
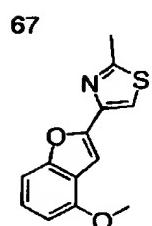
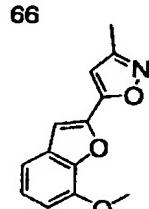
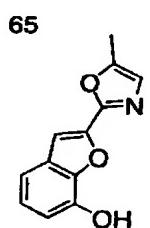
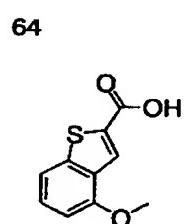
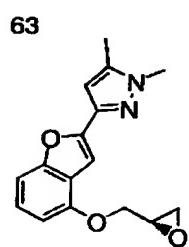
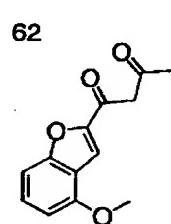
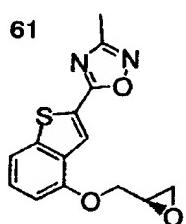
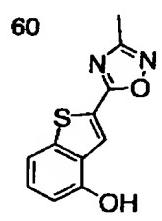
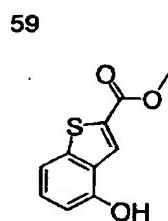
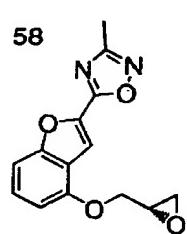
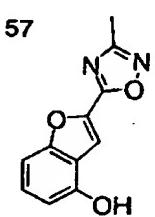
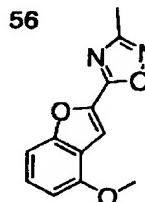
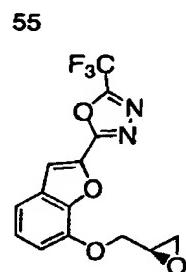
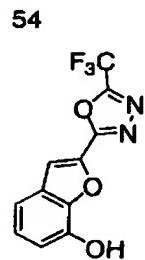
【0137】

【化33】



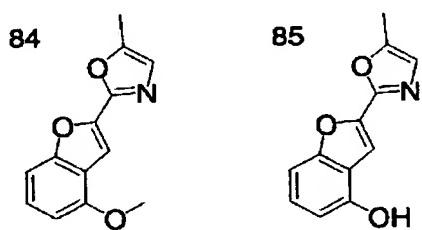
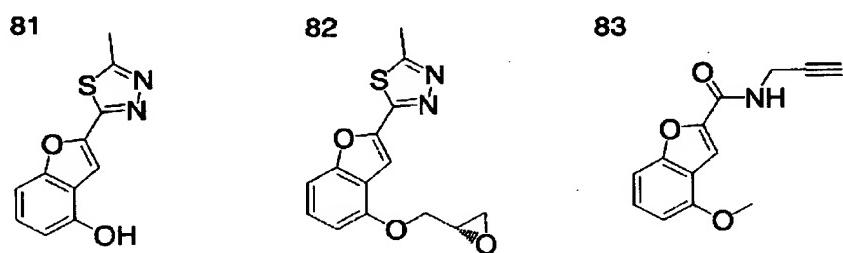
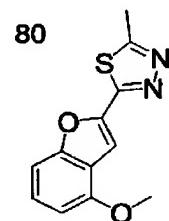
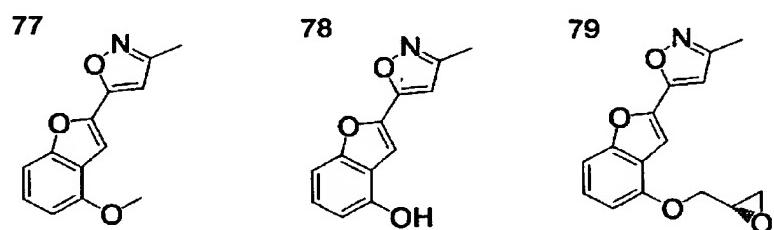
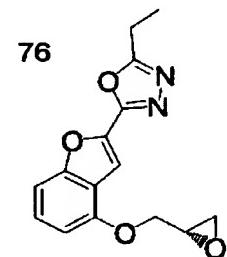
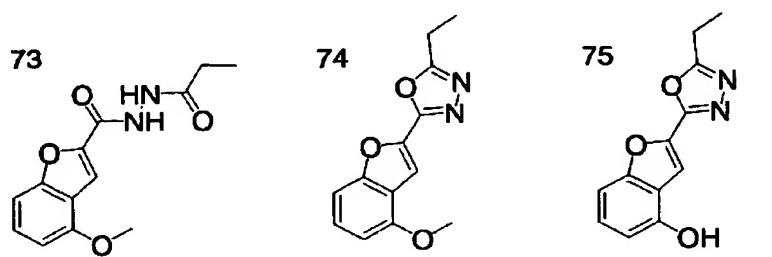
【0138】

【化34】



【0139】

【化35】



【0140】

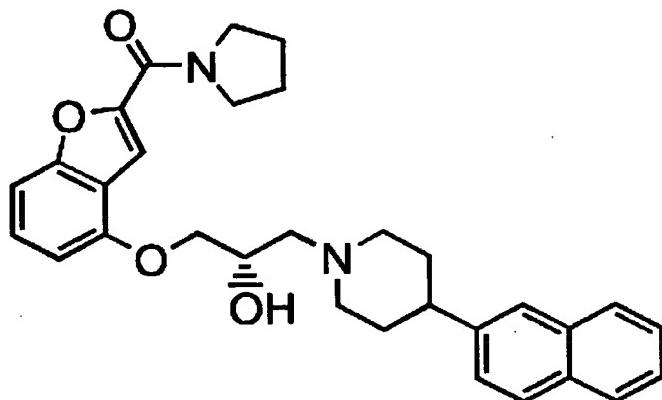
実施例 1

(S)-1-(4-(2-hidrokihi-3-(4-(nafaren-2-yl)pirerijino)propirokihi)benzo(b)furan-2-ylkarbonil)pirori

ジン

【0141】

【化36】



【0142】

原料合成例1で得られた(S)-1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン1.2gをメタノール40mlに溶解し、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.85gを加え、8時間加熱還流した。反応溶液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製したところ表題化合物1.6gを褐色油状物として得た。

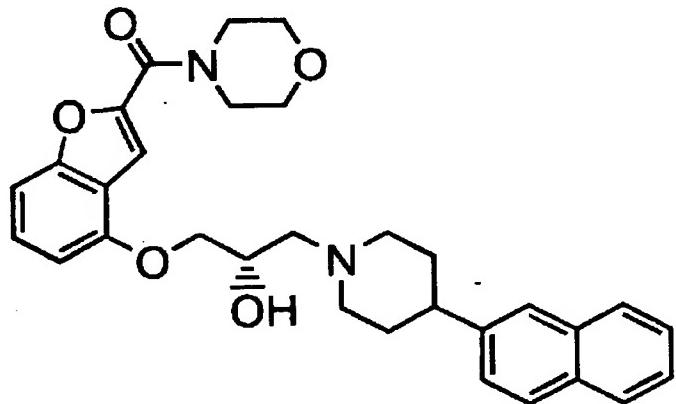
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.81-2.20 (m, 8H)、2.22 (t, J=11.7, 1H)、2.96-2.56 (m, 1H)、2.62-2.79 (m, 3H)、3.03 (d, J=10.8, 1H)、3.22 (d, J=10.8, 1H)、4.10-4.28 (m, 3H)、6.73 (d, J=8.3, 1H)、7.16 (d, J=8.3, 1H)、7.33 (t, J=8.3, 1H)、7.35-7.50 (m, 3H)、7.51-7.55 (m, 1H) 7.67 (s, 1H)、7.81 (d, J=8.8, 3H)

実施例2

(S)-4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン

【0143】

【化37】



【0144】

原料合成例2で得た(S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)モルホリン1.3gをメタノール40mlに溶解し、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.91gを加え、8時間加熱還流した。反応溶液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製したところ表題化合物1.8gを褐色油状物として得た。

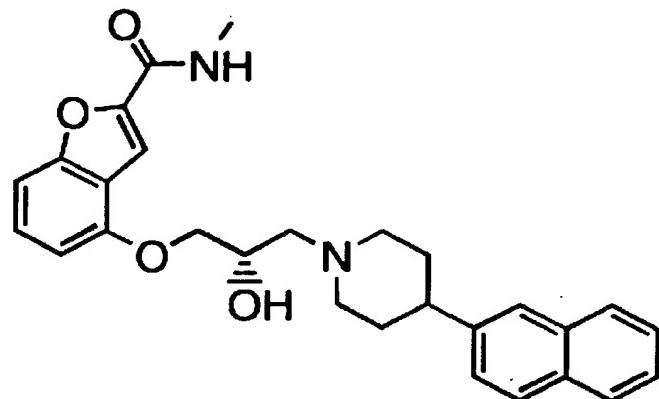
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.21 (t, J=11.7, 1H)、2.53 (t, J=11.2, 1H)、2.59-2.74 (m, 3H)、3.03 (d, J=10.8, 1H)、3.22 (d, J=10.8, 1H)、3.70-4.03 (m, 8H)、4.10-4.27 (m, 3H)、6.73 (d, J=8.3, 1H)、7.15 (d, J=8.3, 1H)、7.33 (t, J=8.3, 1H)、7.37-7.41 (m, 3H)、7.49 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.81 (d, J=8.8, 3H)

実施例3

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド

【0145】

【化38】



【0146】

原料合成例12で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸0.12gのDMF溶液13mlにメチルアミン塩酸塩0.18g、トリエチルアミン0.1mlおよびシアノリン酸ジエチル0.1mlを加え室温で1時間攪拌した。反応溶液を水中に注ぎ酢酸エチルにて抽出後、油層を飽和塩化アンモニウム水溶液および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製したところ表題化合物0.05gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.84-1.97 (m, 4H) 2.20 (t, J = 11.7, 1H) , 2.45-2.55 (m, 1H) , 2.59-2.79 (m, 3H) , 2.99-3.06 (m, 1H) , 3.03 (d, J = 5.3, 3H) , 3.20 (d, J = 9.7, 1H) , 4.11-4.20 (m, 3H) , 6.60 (br, 1H) , 6.70 (d, J = 8.3, 1H) , 7.08 (d, J = 8.3, 1H) , 7.31 (t, J = 8.3, 1H) , 7.35-7.41 (m, 3H) , 7.59 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) , 7.78 (d, J = 8.8, 3H)

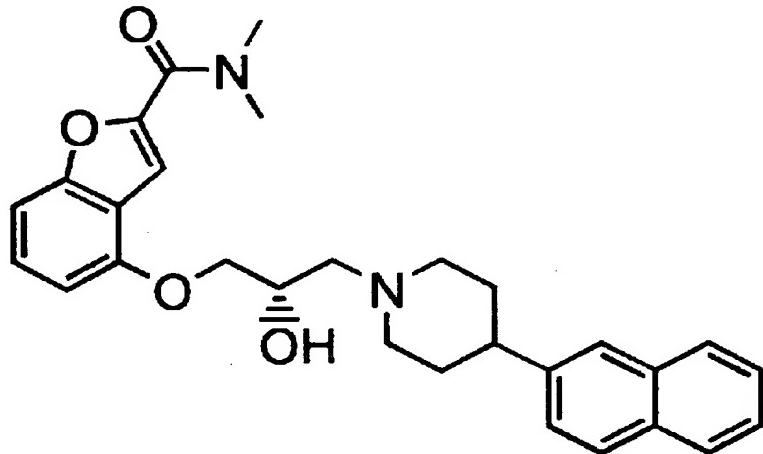
実施例4

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサ

ミド

【0147】

【化39】



【0148】

原料合成例12で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸0.8g、ジメチルアミン塩酸塩0.15g、トリエチルアミン0.49mlおよびシアノリン酸ジエチル0.33mlを実施例3と同様の反応操作を行ったところ表題化合物0.61gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.84-2.00 (m, 4H)、2.22 (t, J=11.0, 1H)、2.49-2.55 (m, 1H)、2.65-2.77 (m, 3H)、3.03 (br d, J=10.7, 1H)、3.16 (br s, 3H)、3.22 (br d, J=10.7, 1H)、3.36 (br s, 3H)、4.14-4.24 (m, 3H)、6.72 (d, J=8.3, 1H)、7.16 (d, J=8.3, 1H)、7.31 (t, J=8.3, 1H)、7.39-7.48 (m, 3H)、7.67 (s, 1H)、7.80 (d, J=8.8, 3H)

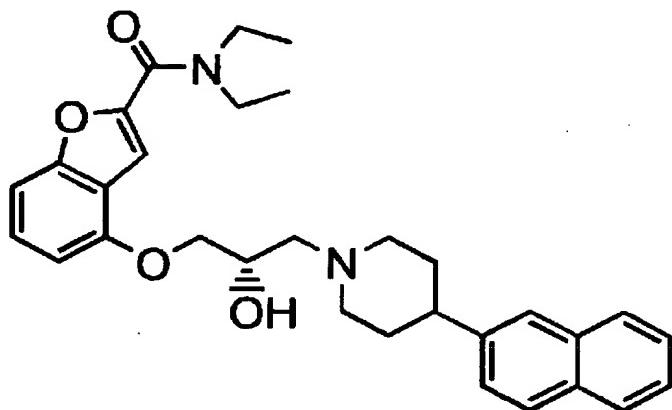
実施例5

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジエチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサ

ミド

【0149】

【化40】



【0150】

原料合成例12で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸0.8g、ジエチルアミン0.24mlおよびシアノリン酸ジエチル0.5mlを用い実施例3と同様の反応操作を行ったところ表題化合物0.61gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19-1.40 (m, 6H)、1.82-2.00 (m, 4H)、2.22 (t, J=12.2, 1H)、2.49-2.55 (m, 1H)、2.64-2.76 (m, 3H)、3.04 (br d, J=11.3, 1H)、3.21 (br d, J=11.3, 1H)、3.43-3.70 (m, 4H)、4.12-4.24 (m, 3H)、6.72 (d, J=8.3, 1H)、7.14 (d, J=8.3, 1H)、7.30 (t, J=8.3, 1H)、7.38-7.48 (m, 3H)、7.67 (s, 1H)、7.80 (d, J=8.3, 3H)

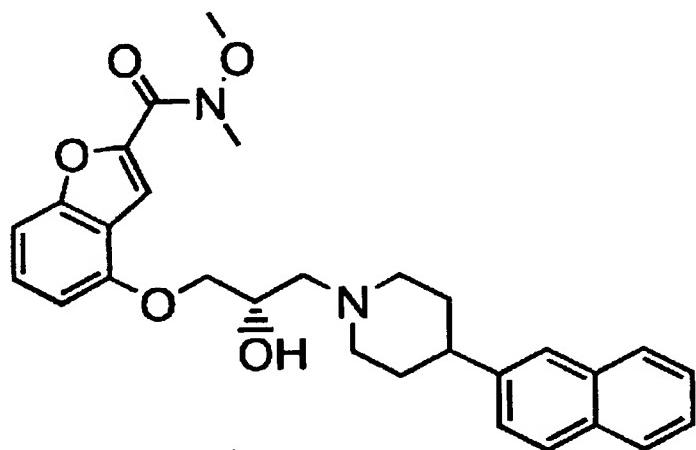
実施例6

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カ

ルボキサミド

【0151】

【化41】



【0152】

原料合成例12で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸0.8g、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩0.24g、トリエチルアミン1.0mlおよびシアノリン酸ジエチル0.27mlを用い実施例3と同様の反応操作を行ったところ表題化合物0.64gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.22 (t, J=10.2, 1H)、2.49-2.53 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.04 (br d, 11.7, 1H)、3.22 (br d, 11.7, 1H)、3.42 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、4.14-4.27 (m, 3H)、6.72 (d, J=7.8, 1H)、7.23 (d, J=7.8, 1H)、7.34 (t, J=7.8, 1H)、7.38-7.48 (m, 3H)、7.63 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.79-7.82 (m, 3H)

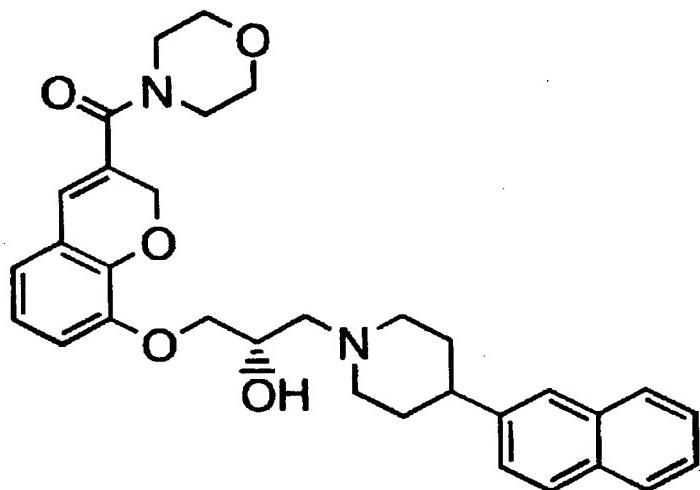
## 実施例7

(S)-4-(8-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピ

ペリジノ) プロピルオキシ) -2H-クロメン-3-イルカルボニル) モルホリン

【0153】

【化42】



【0154】

原料合成例6で得た(S)-4-(8-グリシジルオキシ-2H-クロメン-3-イル)モルホリン3.1gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ビペリジン2.5gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物3.5gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.21 (t, J=11.7, 1H)、2.49-2.56 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.03 (d, J=11.7, 1H)、3.22 (d, J=11.7, 1H)、3.42 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)、4.14-4.27 (m, 3H)、6.72 (d, J=8.3, 1H)、7.23 (d, J=8.3, 1H)、7.43 (d, J=8.3, 1H)、7.44-7.48 (m, 2H)、7.63 (s, 1H)、7.68 (s, 1H) 7.78-7.82 (m, 3H)

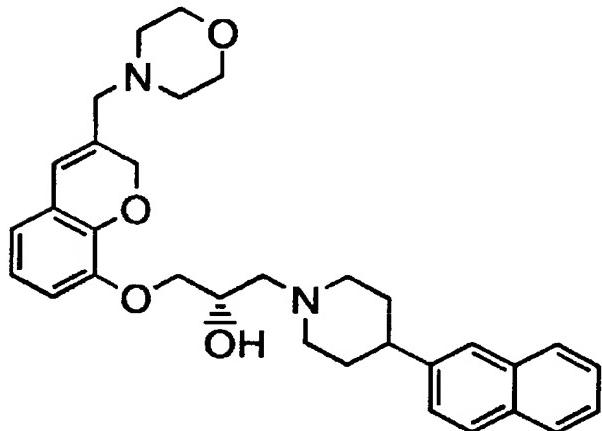
実施例8

(S)-4-(8-(2-ヒドロキシ-(3-(4-ナフタレン-2-イル)ビ

ペリジノ) プロピルオキシ) - 2 H - クロメン - 3 - イルメチル) モルホリンマレイン酸塩

【0155】

【化43】



【0156】

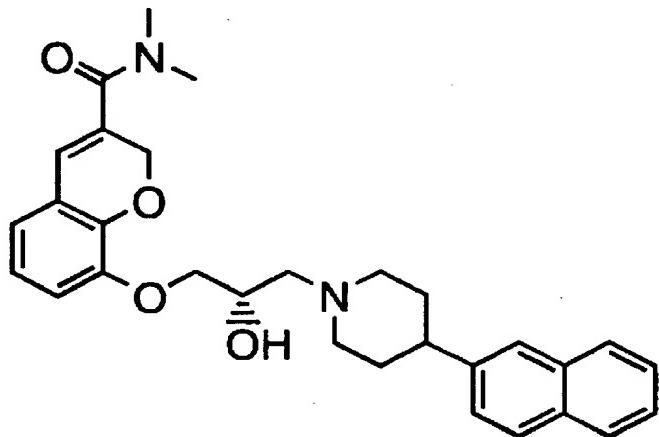
水素化アルミニウムリチウム 0.55 g の THF 懸濁液に塩化アルミニウム 0.63 g を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を 4 °C とし、(S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - (3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 2 H - クロメン - 3 - イルカルボニル) モルホリン 2.5 g の THF 50 ml 溶液を滴下した。30 分間攪拌した後、含水 THF を加え室温でさらに 30 分間攪拌した。析出した不溶解物をセライトで濾別した後、溶媒を減圧留去することにより褐色油状物を得た。これをエタノールに溶解しマレイン酸を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1.3 g を淡黄色結晶として得た。融点 164 - 166 °C

実施例 9

(S) - 8 - (2 - ヒドロキシ - (3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - N, N - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - カルボキサミド

【0157】

【化44】



【0158】

原料合成例8で得た(S)-8-グリシジルオキシ-N,N-ジメチル-2H-クロメン-3-カルボキサミド3. 2 g および4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1. 5 g を用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物3. 7 g を褐色油状物として得た。

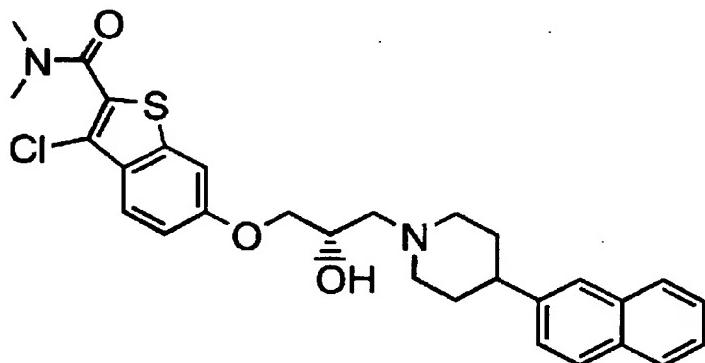
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 86 - 1. 96 (m, 4 H) 2. 19 (t, J = 11. 7, 1 H) , 2. 43 - 2. 55 (m, 1 H) , 2. 59 - 2. 89 (m, 3 H) , 2. 96 (s, 3 H) , 2. 97 (s, 3 H) , 2. 90 - 3. 32 (m, 2 H) , 4. 07 - 4. 32 (m, 3 H) , 6. 61 (s, 1 H) , 6. 73 (d, J = 8. 3, 1 H) , 6. 86 (t, J = 8. 3, 1 H) , 6. 93 (d, J = 8. 3, 1 H) , 7. 35 - 7. 47 (m, 3 H) , 7. 66 (s, 1 H) , 7. 78 - 7. 80 (m, 3 H)

実施例10

(S)-3-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

【0159】

【化45】



【0160】

原料合成例14で得た3-クロロ-6-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド0.6gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.45gから実施例1と同様の反応操作により表題化合物0.4gを得た。

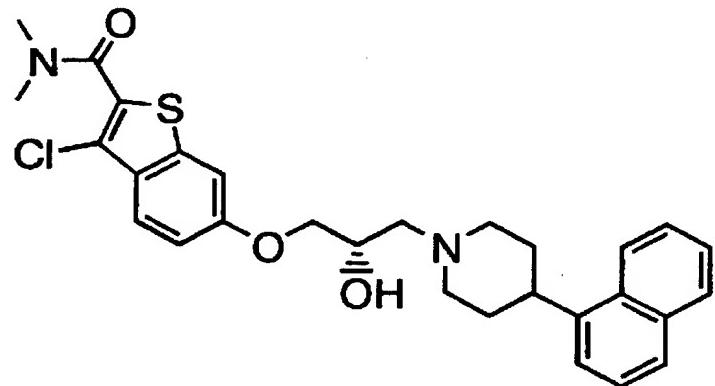
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.87-1.96 (m, 3H)、2.05-2.22 (m, 1H)、2.52-2.70 (m, 4H)、3.03-3.22 (m, 10H)、4.08-4.20 (m, 3H)、7.13-7.16 (m, 1H)、7.30 (d, 1H, J=1.9)、7.39 (d, 1H, J=8.8)、7.43-7.48 (m, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.72 (d, 1H, J=8.3)、7.77-7.82 (m, 3H, J=8.3)

実施例11

(S)-3-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

【0161】

【化46】



【0162】

原料合成例14で得た3-クロロ-6-グリシジルオキシ-N、N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド0.6gと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン0.45gを用い実施例1と同様反応操作により表題化合物0.5gを褐色油状物として得た。

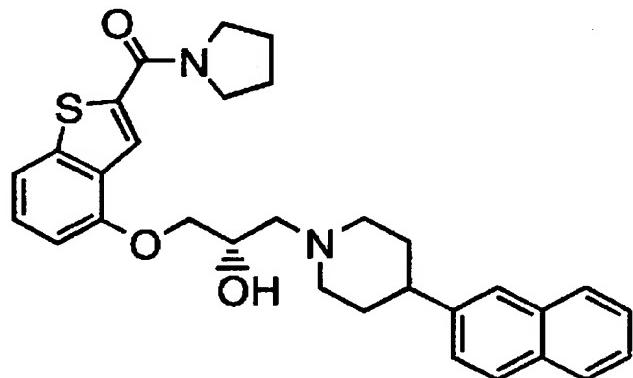
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.81-2.33 (m, 3H)、2.30-2.37 (m, 1H)、2.62-2.70 (m, 4H)、3.11-3.17 (m, 8H)、3.21-3.25 (m, 1H)、3.35-3.44 (m, 1H)、4.02-4.15 (m, 2H)、4.18-4.22 (m, 1H)、7.15 (d, 1H, J=6.8)、7.30 (s, 1H)、7.40-7.49 (m, 4H)、7.75-7.79 (m, 2H)、7.88 (d, 1H, J=7.8)、8.10 (d, 1H, J=8.3)

実施例12

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)ピロリジン 2メタンスルホン酸塩 1水和物

【0163】

【化47】



【0164】

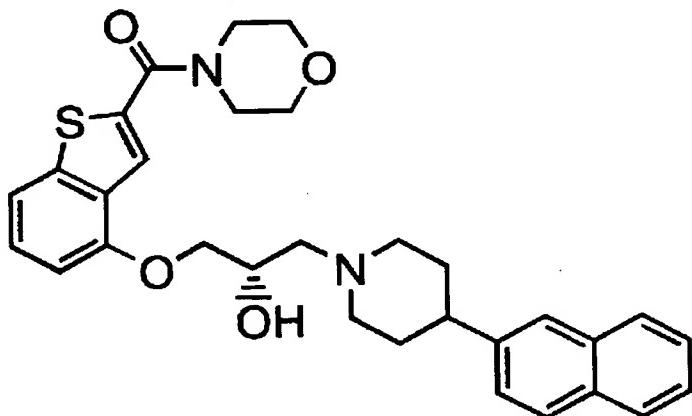
原料合成例19で得た1-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-カルボニル)ピロリジン4.0gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン2.2gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物4.2gを得た。これを酢酸エチルに溶解しメタンスルホン酸を加え、析出した結晶を濾取乾燥することにより表題化合物3.3gを淡黄色結晶として得た。融点88-90℃

実施例13

(S)-4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)モルホリン

【0165】

## 【化48】



## 【0166】

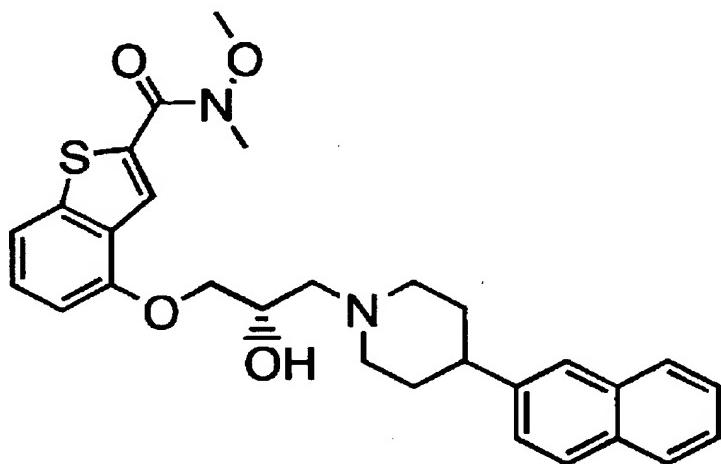
原料合成例18で得られた(S)-4-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボニル)モルホリン1.2gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0gから実施例1と同様の方法により表題化合物0.7gを得た。融点82-86°C

## 実施例14

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボキサミド

## 【0167】

【化49】



【0168】

原料合成例20で得た4-グリシジルオキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)チオフェン-2-イルカルボキサミド1.1gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.8gから実施例1と同様の方法により表題化合物0.8gを褐色油状物として得た。

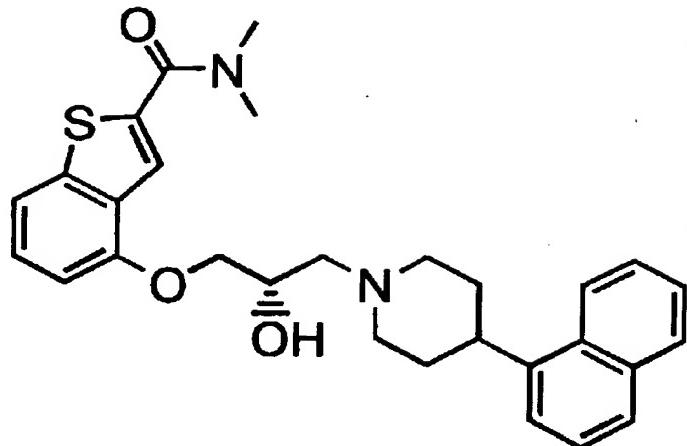
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.86-1.99 (m, 4H)、2.23 (t, 1H, J=9.8)、2.47-2.55 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.05 (d, 1H, J=11.2)、3.23 (d, 1H, J=11.2)、3.43 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.11-4.15 (m, 1H)、4.20-4.27 (m, 2H)、6.79 (d, 1H, J=7.8)、7.35-7.48 (m, 5H)、7.68 (s, 1H)、7.81 (d, 3H, J=8.3)、8.42 (s, 1H)

実施例15

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

【0169】

【化50】



【0170】

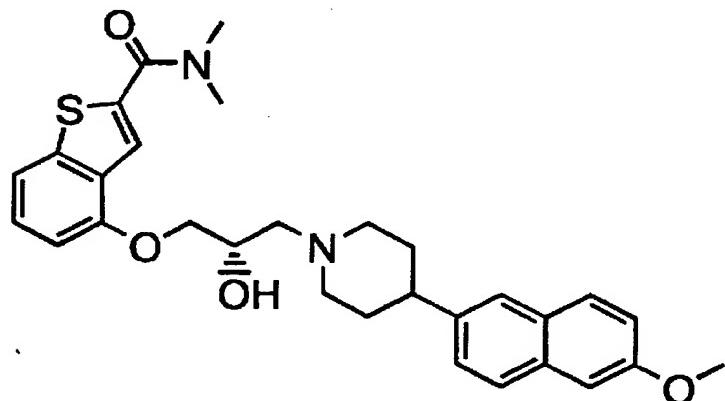
原料合成例17で得た (S) - 4 - グリシジルオキシ - N, N - ジメチルベンゾ (b) チオフェン - 2 - カルボキサミド 0.5 g と 4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペリジン 0.4 g から実施例1と同様の反応操作により表題化合物 0.4 g を淡黄色結晶として得た。融点 97 - 100°C

実施例16

(S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - N, N - ジメチルベンゾ (b) チオフェン - 2 - カルボキサミド

【0171】

【化51】



## 【0172】

原料合成例17で得た (S) -4-グリシジルオキシ-N, N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド1.7gと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン1.5gから実施例1と同様の反応操作により表題化合物1.2gを得た。

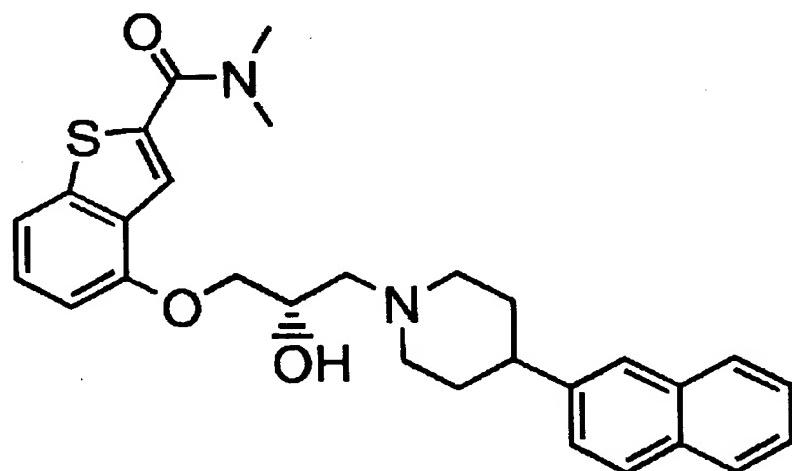
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.82-2.00 (m, 3H)、2.07-2.23 (m, 1H)、2.52-2.57 (m, 1H)、2.63-2.75 (m, 3H)、3.02-3.05 (m, 1H)、1.10-3.20 (bs, 6H)、3.91 (s, 3H)、4.09-4.23 (m, 3H)、6.79 (d, 1H, J=7.9)、7.11 (s, 1H)、7.14 (d, 1H, J=2.5)、7.30-7.37 (m, 2H)、7.44 (d, 1H, J=7.8)、7.59 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)

## 実施例17

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド (L)-酒石酸塩

## 【0173】

## 【化52】



## 【0174】

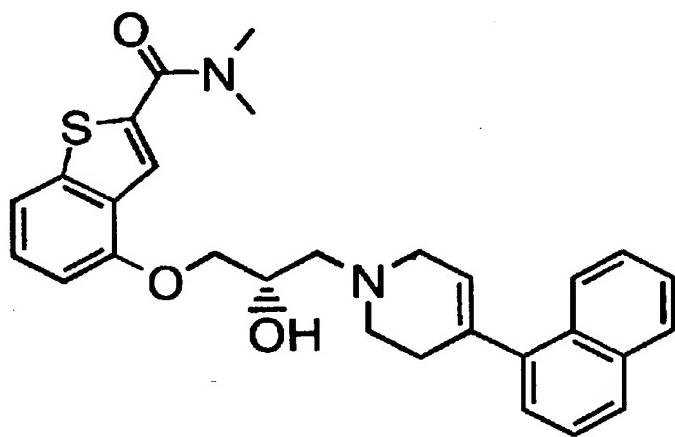
原料合成例17で得た(S)-4-グリシジルオキシ-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド1.2gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.9gから実施例1と同様の反応操作により褐色油状物1.9gを得た。これをエタノールに溶解し、(L)-酒石酸を加え析出した結晶を濾取乾燥することにより表題化合物1.2gを白色結晶として得た。融点173-175°C

## 実施例18

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド

## 【0175】

## 【化53】



## 【0176】

原料合成例17で得た(S)-4-グリシジルオキシ-N,N-ジメチルベンゾ(b)チオフェン-2-カルボキサミド2.0gと4-(ナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン2.0gを用い、実施例1と同様の反応操作により表題化合物0.8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.63-2.81 (m, 6H)、3.05-3.40 (m, 6H)、2.98-3.02 (m, 1H)、3.41-3.44

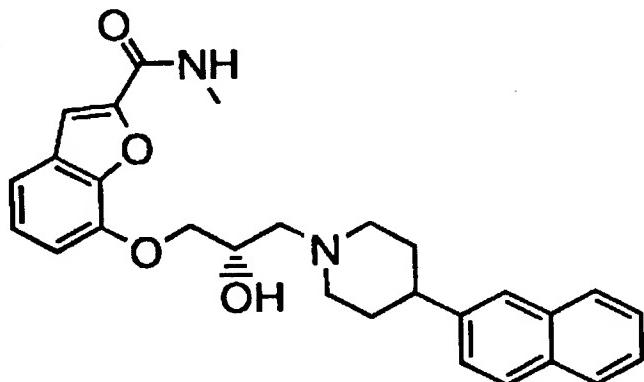
(m, 1 H)、4.17-4.23 (m, 2 H)、4.25-4.33 (m, 1 H)、6.25 (s, 1 H)、6.79 (d, 1 H, J = 7.9)、7.32 (t, 1 H, J = 7.9)、7.40-7.58 (m, 2 H)、7.60 (d, 1 H, J = 10.2)、7.74-7.83 (m, 6 H)

## 実施例19

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド

【0177】

【化54】



【0178】

原料合成例24で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸1.0 g、メチルアミン0.15 g、トリエチルアミン0.63 mlおよびシアノリン酸ジエチル0.37 mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.75 gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.85-1.97 (m, 4 H) 2.20 (t, J = 11.7, 1 H)、2.45-2.55 (m, 1 H)、2.59-2.79 (m, 3 H)、2.99-3.06 (m, 1 H)、3.04 (d, J = 5.3, 3 H)、3.20 (d, J = 9.7, 1 H)、4.07-4.27 (m, 3 H)、4.18-4.38 (s, m)、6.82 (br, 1 H)、6.94 (d, J = 8.3, 1 H)、7.18 (t, J = 8.3, 1 H)、7.31 (t, J =

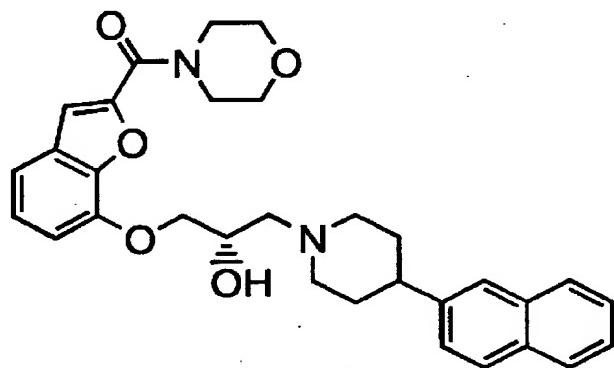
8. 3、1 H)、7. 37-7. 46 (m, 3 H)、7. 66 (s, 1 H)、7. 79 (d, J = 8. 8, 3 H)

## 実施例20

(S)-4-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)モルホリン

【0179】

【化55】



【0180】

原料合成例24で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸1. 0 g、モルホリン0. 19 g、トリエチルアミン0. 63 mlおよびシアノリン酸ジエチル0. 37 mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0. 60 gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 86-1. 99 (m, 4 H)、2. 22 (t, J = 11. 7, 1 H)、2. 53-2. 58 (m, 1 H)、2. 59-2. 80 (m, 3 H)、3. 03 (d, J = 10. 8, 1 H)、3. 23 (d, J = 10. 8, 1 H)、3. 72-4. 03 (m, 8 H)、4. 20-4. 36 (m, 3 H)、6. 96 (d, J = 8. 3, 1 H)、7. 22 (t, J = 8. 3, 1 H)、7. 25 (d, J = 8. 3, 1 H)、7. 37-7. 41 (m, 3 H)、7. 49 (s, 1 H)、7. 66 (s, 1 H)、7. 81 (d, J = 8. 8, 3 H)

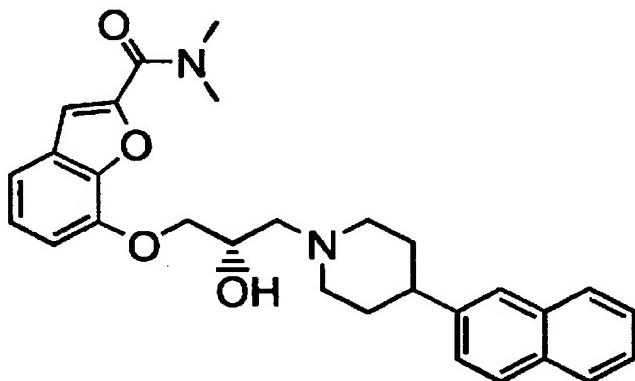
)

## 実施例21

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N,N-ジメチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド

【0181】

【化56】



【0182】

原料合成例24で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸1.0g、ジメチルアミン塩酸塩0.18g、トリエチルアミン0.63mLおよびシアノリン酸ジエチル0.37mLを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.60gを褐色油状物として得た。

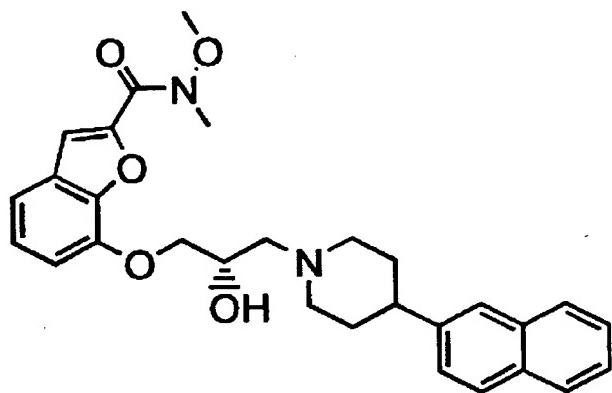
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.81-2.01 (m, 4H)、2.18-2.29 (m, 1H)、2.44-2.58 (m, 1H)、2.61-2.78 (m, 3H)、2.88 (s, 3H)、2.95 (s, 3H)、3.03 (d, J=10.8, 1H)、3.24 (d, J=10.8, 1H)、4.20-4.37 (m, 3H)、6.95 (d, J=7.8, 1H)、7.19 (t, J=7.8, 1H)、7.25 (d, J=7.8, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.38-7.48 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.80 (d, J=8.8, 3H)

## 実施例22

(S)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド

【0183】

【化57】



【0184】

原料合成例24で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸1.0g、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン0.21g、トリエチルアミン0.63mlおよびシアノリン酸ジエチル0.37mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.62gを褐色油状物として得た。

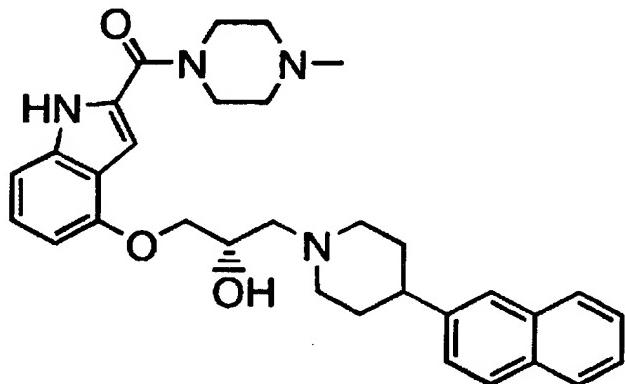
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.83-2.01 (m, 4H) , 2.21-2.29 (m, 1H) , 2.43-2.58 (m, 1H) , 2.63-2.78 (m, 3H) , 3.03 (br d, J=10.8, 1H) , 3.23 (d, J=10.8, 1H) , 3.42 (s, 3H) , 3.86 (s, 3H) , 4.21-4.38 (m, 3H) , 6.98 (d, J=7.8, 1H) , 7.20 (t, J=7.8, 1H) , 7.38-7.48 (m, 3H) , 7.66 (s, 1H) , 7.80 (d, J=8.8, 3H)

実施例23

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペ  
リジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-イルカルボニル)-4-メ  
チルピペラジン

【0185】

【化58】



【0186】

原料合成例25で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸0.70g、N-メチルピペラジン0.16g、トリエチルアミン0.44m1およびシアノリン酸ジエチル0.27m1を用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.65gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.73-2.04 (m, 4H)、2.16-2.20 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、2.49-2.79 (m, 7H)、3.03 (d, J=10.7, 1H)、3.15-3.36 (m, 5H)、4.10-4.37 (m, 3H)、6.54 (d, J=8.3, 1H)、6.93 (s, 1H)、7.00 (d, J=8.3, 1H)、7.18 (t, J=8.3, 1H)、7.38-7.46 (m, 3H)、7.67 (s, 1H)、7.78 (m, 3H)、9.29 (s, 1H)

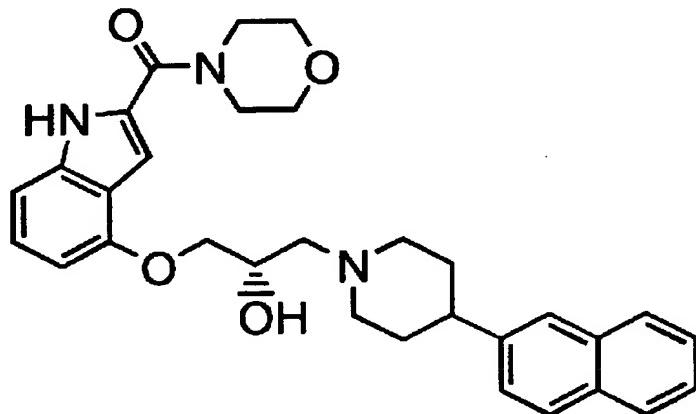
実施例24

(S)-4-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-イルカルボニル)モルホ

リン 塩酸塩

【0187】

【化59】



【0188】

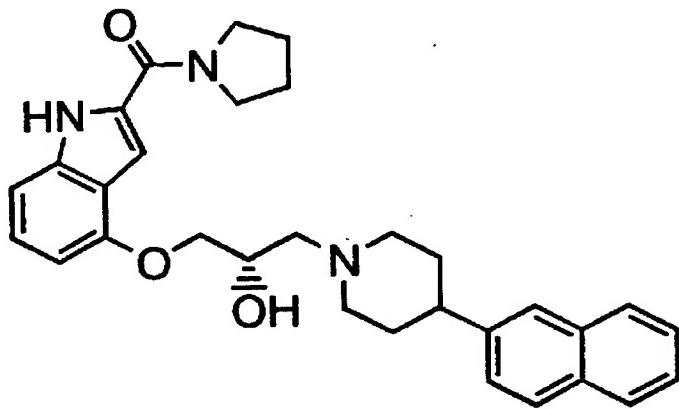
原料合成例25で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸0.70g、モルホリン0.14g、トリエチルアミン0.44mlおよびシアノリン酸ジエチル0.27mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物を0.66g得た。これをアセトンに溶解し、1規程塩酸メタノール溶液を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.65gを白色結晶として得た。融点169-171°C

## 実施例25

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-イルカルボニル)ピロリジン-3/2塩酸塩

【0189】

## 【化60】



## 【0190】

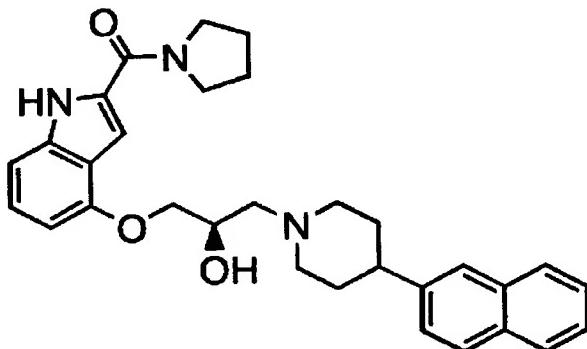
原料合成例25で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸0.70g、ピロリジン0.11g、トリエチルアミン0.44mlおよびシアノリン酸ジエチル0.27ml実施例3と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.24gを白色結晶として得た。融点158-161℃

## 実施例26

(R)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1H-インドール-2-イルカルボニル)ピロリジン

## 【0191】

## 【化61】



## 【0192】

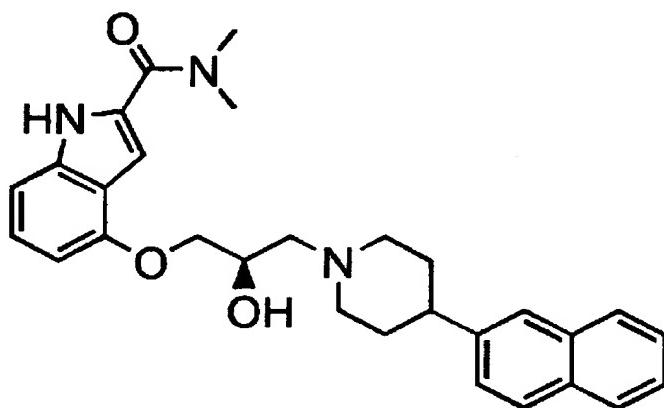
(R) - グリシジルノシレートより原料合成例 25 と同様の反応操作により得られる (R) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 1. 0 g を用い、ピロリジン 0. 30 g、トリエチルアミン 3. 0 ml およびシアノリン酸ジエチル 0. 30 ml と、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0. 54 g を白色結晶として得た。融点 211 - 212 °C

## 実施例 27

(R) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - N, N - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド

【0193】

【化62】



【0194】

(R) - グリシジルノシレートより原料合成例 25 と同様の反応操作により得られる (R) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 1. 0 g を用い、ジメチルアミン塩酸塩 0. 3 g、トリエチルアミン 3. 0 ml およびシアノリン酸ジエチル 0. 3 ml と、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0. 24 g を白色結晶として得た。融点 158 - 160 °C

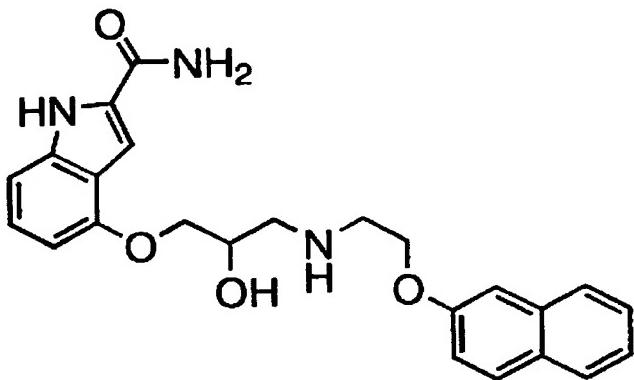
## 実施例 28

4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (2 - ナフトキシ) エチルアミノ) プロピル

オキシ) - 1 H-インドール-2-カルボキサミド

【0195】

【化63】



【0196】

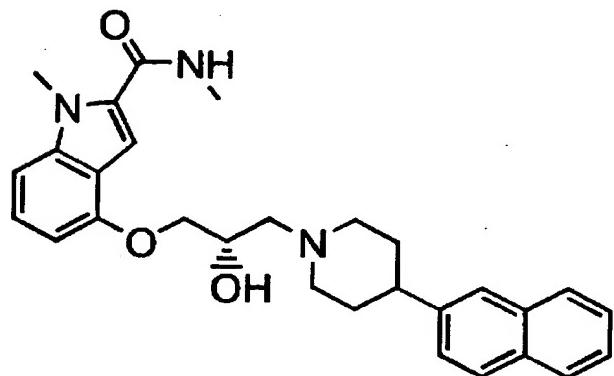
4-グリシジルオキシ-1 H-インドールカルボキサミド0. 70 g および  
2-(2-ナフトキシ)エチルアミン0. 70 g を用い、実施例1と同様の反応  
操作を行うことにより表題化合物0. 57 g を白色の結晶として得た。融点12  
5-126°C

実施例29

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-N-メチルインドール-2-カルボキサミド

【0197】

【化64】



【0198】

原料合成例26で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチルインドール-2-カルボン酸1.0g、メチルアミン塩酸塩0.2g、トリエチルアミン1.0m1、シアノリン酸ジエチル0.5m1を用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、黄色油状物質0.8gを得た。この油状物にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物0.5gを淡黄色結晶として得た。

融点180-183°C

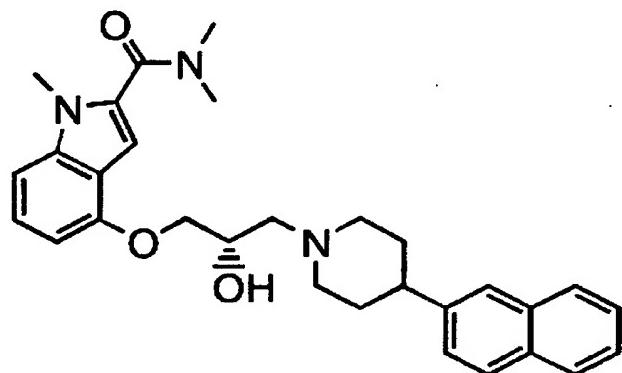
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.87-1.96 (m, 4H), 2.19-2.50 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 4H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.14-4.18 (m, 3H), 6.19 (br s, 1H) 6.55 (d, J = 7.8, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 3H)

実施例30

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-N,N-ジメチルインドール-2-カルボキサミド

【0199】

【化65】



【0200】

原料合成例26で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチルインドール-2-カルボン酸0.6g、ジメチルアミン塩酸塩0.3g、トリエチルアミン1.0m1、およびシアノリン酸ジエチル0.5m1を用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.6gを淡黄色結晶として得た。融点146-148℃

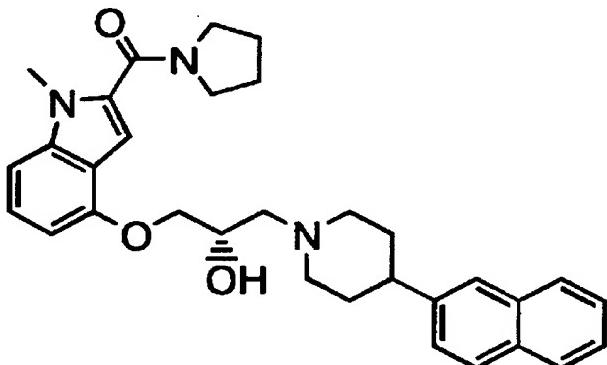
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.84-1.93 (m, 4H)、2.16-2.20 (m, 1H)、2.50-2.80 (m, 4H)、3.00-3.40 (m, 8H)、3.81 (s, 3H)、4.10-4.30 (m, 3H)、6.54 (d, J=8.4, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.96 (d, J=8.3, 1H)、7.18 (dd, J=7.8, 7.8, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.36-7.45 (m, 3H)、7.64 (s, 1H)、7.78 (d, J=7.8, 2H)

実施例31

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチルインドール-2-カルボニル)ピロリジン

【0201】

【化66】



【0202】

原料合成例26で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸1.8g、ピロリジン0.5mL、トリエチルアミン0.5mL、およびシアノリン酸ジエチル1.5mLを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより表記化合物0.2gを黄色油状物として得た。

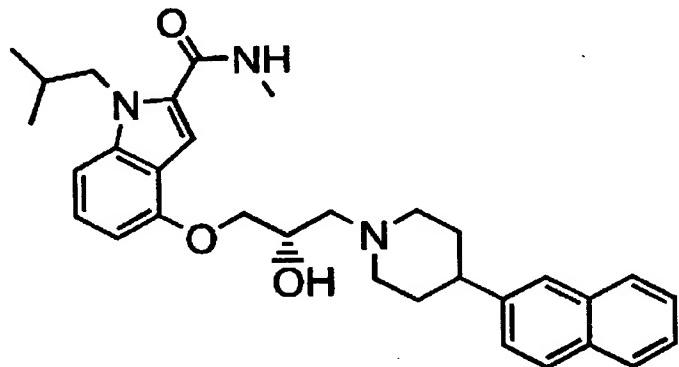
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.84-2.04 (m, 9H)、2.23 (m, 1H)、2.50 (m, 1H)、2.66-2.80 (m, 2H)、3.00-3.30 (m, 2H)、3.60-3.80 (m, 4H)、3.92 (s, 3H)、4.00-4.30 (m, 3H)、6.55 (d, J = 7.8, 1H)、6.89 (s, 1H)、6.99 (d, J = 8.3, 1H)、7.22 (dd, J = 7.8, 8.3, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.40-7.47 (m, 3H)、7.66 (s, 1H)、7.80 (d, J = 7.3, 2H)

実施例32

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸 N-メチルアミド 塩酸塩 1/2水和物

【0203】

## 【化67】



## 【0204】

原料合成例27で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸1.0g、メチルアミン塩酸塩0.2g、トリエチルアミン0.7ml、シアノリン酸ジエチル0.5mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、黄色油状物0.8gを得た。この油状物をイソプロピルエーテル中、1N塩酸イソプロピル溶液を加え、析出した結晶を濾取、乾燥し表題化合物0.7gを淡黄色結晶として得た。融点108-110℃

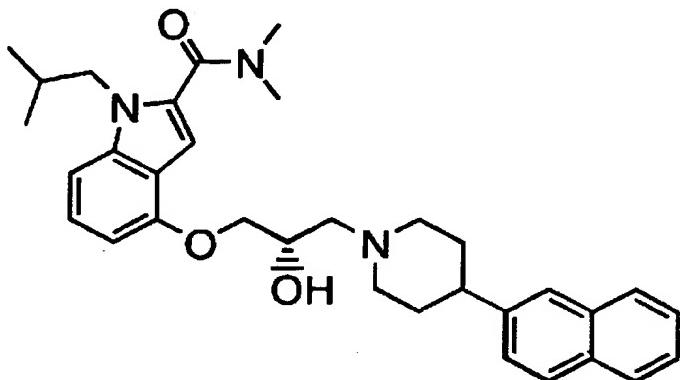
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.10-1.12 (m, 7H)、2.09-2.24 (m, 5H)、2.91 (s, 3H)、3.11-3.60 (m, 4H)、3.84-3.92 (m, 2H)、4.15-4.25 (m, 2H)、4.37 (d, J = 7.4, 2H)、4.57 (m, 1H)、6.60 (d, J = 7.8, 1H)、7.09 (d, J = 8.3, 1H)、7.16-7.22 (m, 2H)、7.43-7.46 (m, 3H)、7.74-7.867 (m, 4H)

## 実施例33

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸 N, N-ジメチルアミド 塩酸塩 1/2水和物

## 【0205】

## 【化68】



## 【0206】

原料合成例27で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸1.0g、ジメチルアミン塩酸塩0.2g、トリエチルアミン0.7ml、およびシアノリン酸ジエチル0.5mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.6gを淡黄色結晶として得た。融点108-110℃

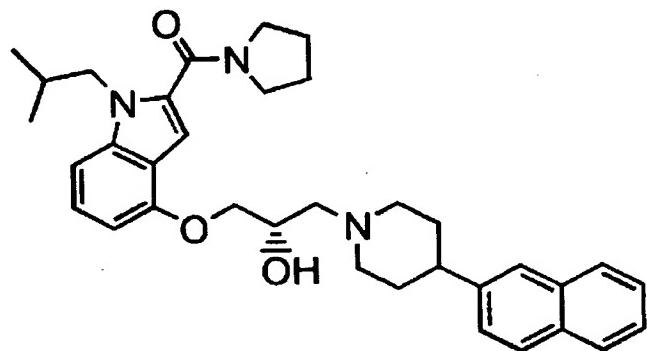
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.10-1.12 (m, 7H) , 2.03 (m, 1H) 2.10-2.30 (m, 4H) , 3.00-3.40 (m, 8H) , 3.40-3.60 (m, 2H) , 3.80-3.95 (m, 2H) , 4.12 (d, J=7.8, 2H) , 4.20-4.25 (m, 2H) , 4.57 (m, 1H) , 6.62 (d, J=7.8, 1H) , 6.87 (s, 1H) , 7.10 (d, J=8.3, 1H) , 7.17 (dd, J=7.8, 8.3, 1H) , 7.43-7.49 (m, 3H) , 7.74-7.86 (m, 4H)

## 実施例34

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボニル)ピロリジン 塩酸塩

## 【0207】

【化69】



【0208】

原料合成例27で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-(2-メチルプロピル)-インドール-2-カルボン酸1.0g、ピロリジン0.2ml、トリエチルアミン0.7ml、シアノリン酸ジエチル0.5mlを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.4gを淡黄色結晶として得た。融点104-106℃

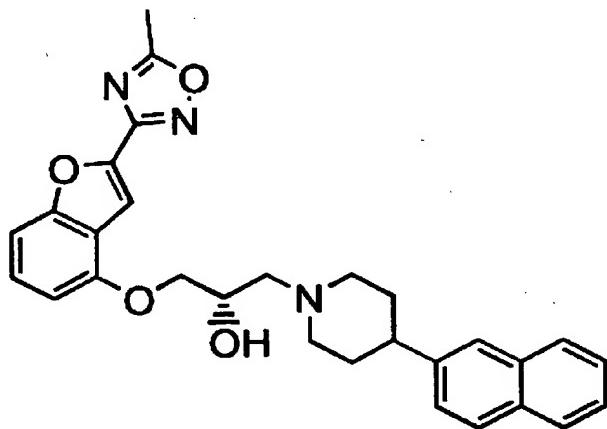
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.79-0.81 (m, 7H)、1.91-2.14 (m, 9H)、3.00-3.40 (m, 4H)、3.60-3.80 (m, 6H)、4.15-4.25 (m, 4H)、4.57 (m, 1H)、6.61 (d, J=7.8, 1H)、6.98 (s, 1H)、7.08 (d, J=8.3, 1H)、7.20 (dd, J=7.8, 8.3m, 1H)、7.42-7.69 (m, 3H)、7.72-7.84 (m, 4H)

実施例35

(S)-1-(2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)  
ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)  
ピペリジノ)-2-プロパノール

【0209】

【化70】



【0210】

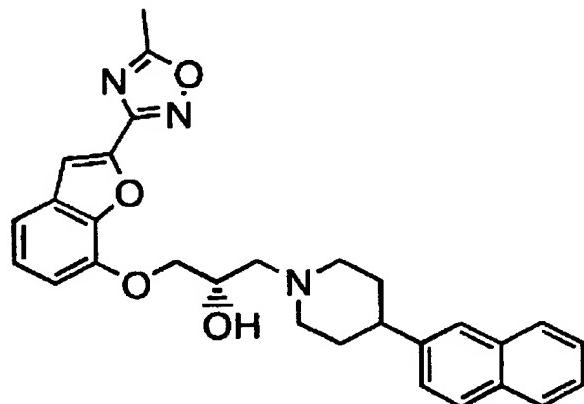
原料合成例31で得た(S)-3-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール0.45gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.35gを用い実施例3と同様の反応操作を行ったところ表題化合物0.65gを白色結晶として得た。融点146-148℃

実施例36

(S)-1-(2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0211】

【化71】



## 【0212】

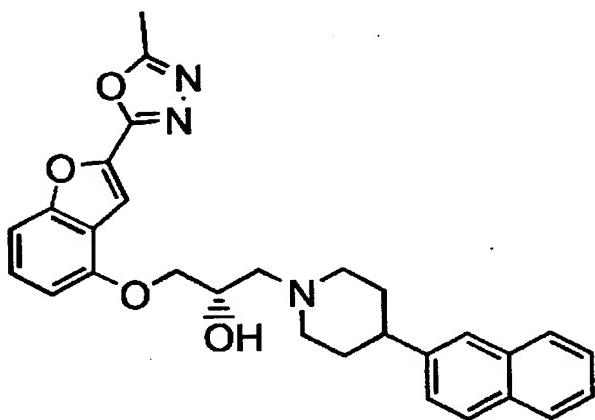
原料合成例35で得た(S)-3-(7-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール1.7gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.3gを用い実施例1と同様の反応操作を行ったところ表題化合物2.0gを白色結晶として得た。融点169-170°C

## 実施例37

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール 塩酸塩

## 【0213】

## 【化72】



## 【0214】

原料合成例39で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール0.33gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.26gを用い実施例1と同様の反応操作を行ったところ褐色油状物0.5gを得た。これを酢酸エチルに溶解し、1規程塩酸エーテル溶液を加えた。析出した結晶を濾取乾燥することにより表題化合物0.30gを淡黄色結晶として得た。融点158-160°C

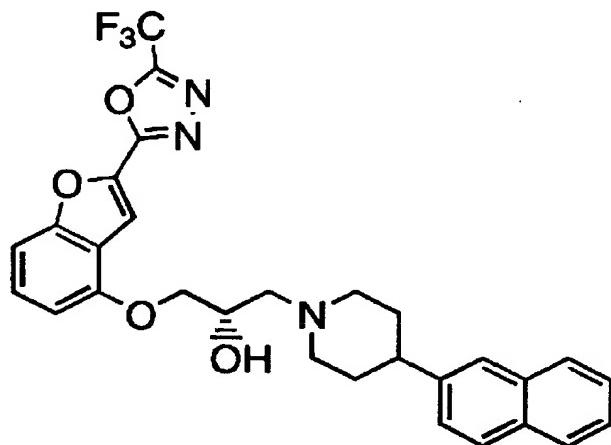
## 実施例38

(S)-1-(2-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール

-2-イル) ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ)-2-プロパノール

【0215】

【化73】



【0216】

原料合成例51で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール1.0gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.75gを用い実施例1と同様の反応操作を行ったところ表題化合物0.5gを褐色油状物として得た。

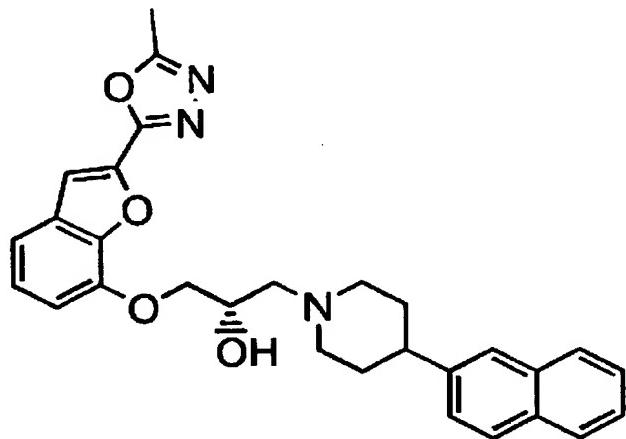
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.87-2.00 (m, 4 H)、2.23 (t, J = 11.7, 1 H)、2.51-2.58 (m, 1 H)、2.63-2.76 (m, 3 H)、3.05 (br d, J = 10.3, 1 H)、3.23 (br d, <sup>1</sup>H-NMR J = 10.3, 1 H)、4.15-4.26 (m, 3 H)、6.79 (d, J = 8.3, 1 H)、7.26 (d, J = 8.3, 1 H)、7.39-7.48 (m, 4 H)、7.64 (s, 1 H)、7.80 (d, J = 8.3, 4 H)

実施例39

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0217】

【化74】



【0218】

原料合成例40で得た(S) - 2 - (7 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール 8. 0 g の塩化メチレン 1 0 0 m l 溶液に、 - 8 °C で三臭化ホウ素 1 0 m l を滴下した。冰冷下、 1 時間攪拌し反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、 7 - ヒドロキシ - 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フランの赤色結晶 6. 0 gを得た。このものと (S) - グリシジルノシレート 7. 2 5 g をジメチルホルムアミド 1 0 0 m l に溶解し、炭酸カリウム 1 1 g を加え、 5 0 °C で 2 時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 6. 0 gを得た。この油状成績体と 4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジンをメタノール 5 0 m l に溶解し、 1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) にて精製することで、表題化合物 3. 0 g を淡黄色結晶として得た。融点 1 4 0 - 1 4 2 °C  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 77 - 1. 83 (m, 4 H) , 2. 20 - 2. 25 (m, 2 H) , 2. 47 - 2. 66 (m, 3 H) , 2. 62 (s, 3 H) , 3. 04 - 3. 13 (m, 2 H) , 4. 17 (m, 2 H) , 4. 30 (m, 1 H) , 5. 02 (bs, 1 H) , 7. 14 (d, J = 7. 8, 1 H) , 7

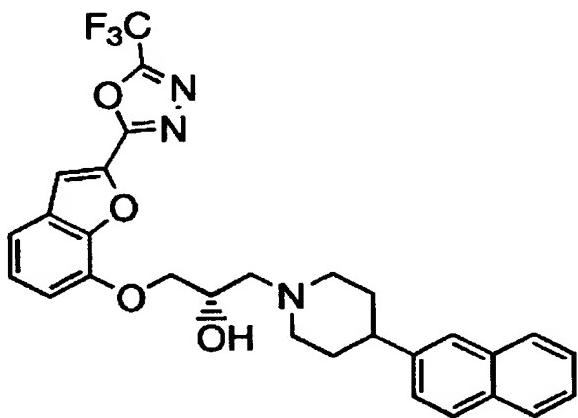
. 2.9 (t, J = 7. 8, 1 H)、7. 34 (d, J = 7. 8, 1 H)、7. 4  
 1 - 7. 48 (m, 3 H)、7. 70 (s, 1 H)、7. 72 (s, 1 H)、7  
 . 81 - 7. 84 (m, 3 H)

## 実施例40

(S)-1-(2-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0219】

【化75】



【0220】

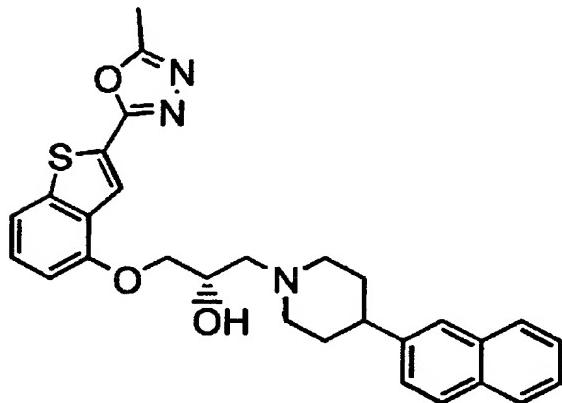
原料合成例55で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-オキサジアゾール1.0 g および4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0. 80 g を用い実施例1と同様の反応操作を行ったところ表題化合物0. 35 g を褐色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 81 - 2. 00 (m, 4 H)、2. 21 - 2. 25 (m, 1 H)、2. 47 - 2. 60 (m, 1 H)、2. 60 - 2. 79 (m, 3 H)、3. 07 (d, J = 9. 8, 1 H)、3. 21 - 3. 30 (m, 1 H)、4. 23 - 4. 31 (m, 3 H)、7. 02 - 7. 09 (m, 1 H)、7. 21 - 7. 36 (m, 3 H)、7. 40 - 7. 54 (m, 3 H)、7. 68 (s, 1 H)、7. 81 (d, J = 7. 8, 1 H)

## 実施例41

(S) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) チオフェン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0221】

【化76】



【0222】

原料合成例4 3で得た2 - (4 - ヒドロキシ (b) ベンゾチオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール 1. 4 g と (S) - グリシジルノシレート 1. 3 g をジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、炭酸カリウム 1. 5 g を加え、50°Cで2時間加熱した。反応液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状物 1. 7 gを得た。この油状物および4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) にて精製することにより表題化合物 0. 36 g を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 77 - 1. 85 (m, 4 H) , 2. 18 - 2. 25 (m, 2 H) , 2. 49 - 2. 68 (m, 3 H) , 2. 61 (s, 3 H) , 3. 05 - 3. 15 (m, 2 H) , 4. 18 (m, 2 H) , 4. 36 (m, 1 H) , 5. 02 (bs, 1 H) , 7. 01 (d, J = 7. 8, 1 H) , 7. 32 (t, J = 7. 8, 1 H) , 7. 34 (d, J = 7. 8, 1 H) , 7.

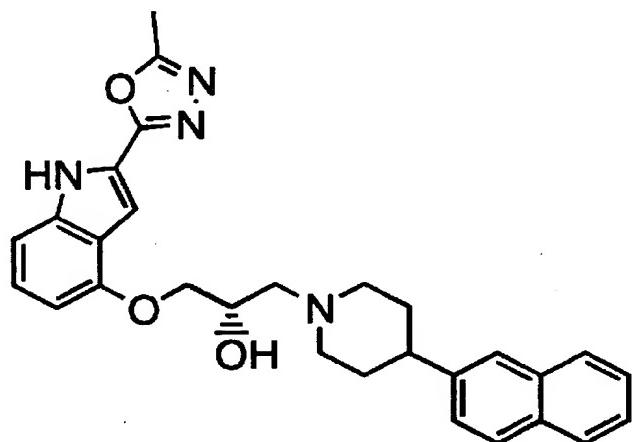
4.1 - 7.48 (m, 3H)、7.74 (s, 1H)、7.81 - 7.84 (m, 3H)、8.07 (s, 1H)

## 実施例4 2

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0223】

【化77】



【0224】

原料合成例4 5で得た4-ベンジルオキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドール-5.0gをメタノール-ジメチルホルムアミド(3:2)500mLに溶解し、5%一パラジウム炭素0.5gを加えて水素気流下5時間攪拌した。触媒をセライト濾過にて除き、濾液を減圧濃縮した。得られた4-ヒドロキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-インドールのジメチルホルムアミド溶液に(S)-グリシジルノシレート4gと炭酸カリウム4.2gを加え、50℃で5時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで、黄色結晶1gを得た。この黄色結晶と4-(ナフタレン-2-イル)ピペ

リジンをメタノール 10 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで、表題化合物 0.54 g を黄色結晶として得た。融点 215-217°C

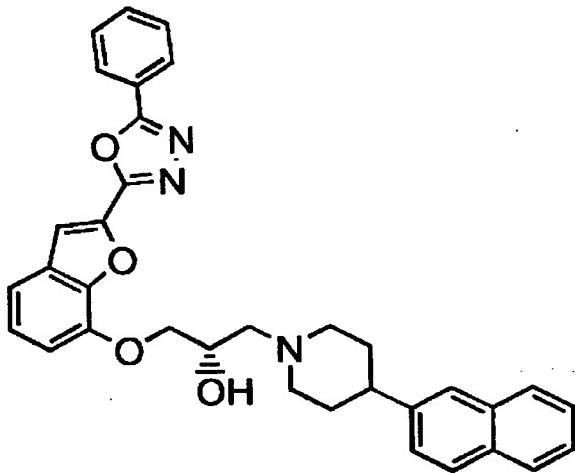
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.78-1.83 (m, 4 H) , 2.22-2.25 (m, 2 H) , 2.51-2.63 (m, 3 H) , 2.58 (s, 3 H) , 3.05-3.13 (m, 2 H) , 4.05 (m, 1 H) , 4.16 (m, 2 H) , 4.89 (bs, 1 H) , 6.58 (d, J=7.8, 1 H) , 7.04 (d, J=7.8, 1 H) , 7.13-7.19 (m, 2 H) , 7.42 (m, 3 H) , 7.70 (s, 1 H) , 7.82 (m, 3 H) , 12.16 (s, 1 H)

## 実施例 4 3

(S)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-1-(2-(5-  
フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-7  
-イルオキシ)-2-プロパノール

【0225】

【化78】



【0226】

原料合成例 4 7 で得た 2-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール 3.7 g の塩化メチレン 100 ml

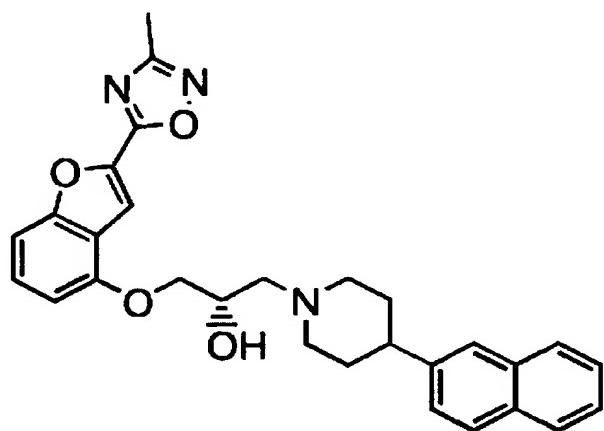
溶液に、-8°Cで攪拌しながら三臭化ホウ素4mlを滴下した。その後冰冷下で1時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、7-ヒドロキシ-2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フランの黄色結晶2.7gを得た。これと(S)-グリシルノシレート2.6gをジメチルホルムアミド50mlに溶解し、炭酸カリウム2.8gを加え、50°Cで2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体1.7gを得た。この油状成績体と4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール20mlに溶解し、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物2.3gを、淡黄色結晶として得た。融点78-80°C  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.77-1.83(m, 4H), 2.21-2.23(m, 2H), 2.51-2.66(m, 3H), 3.05-3.14(m, 2H), 4.18(m, 2H), 4.33(m, 1H), 5.05(bs, 1H), 7.18(d, J=7.8, 1H), 7.32(t, J=7.8, 1H), 7.38-7.44(m, 4H), 7.65-7.70(m, 4H), 7.80-7.84(m, 3H), 7.90(s, 1H), 8.18(m, 2H)

## 実施例4 4

(S)-1-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)  
ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)  
ピペリジノ)-2-プロパノール塩酸塩

【0227】

【化79】



【0228】

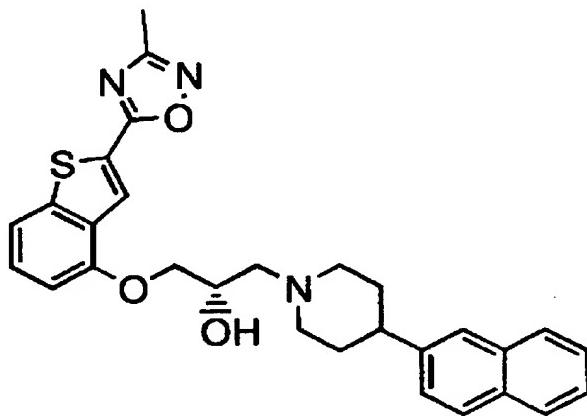
原料合成例58で得た(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール0.46gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.43gを用い、実施例1と同様の反応操作により褐色油状物1.0gを得た。これを酢酸エチルに溶解し、1規程塩酸エーテル溶液を加え析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.33gを褐色結晶として得た。融点216-218°C(分解)

実施例45

(S)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-1-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾ(b)チオフェン-4-イルオキシ)-2-プロパノール

【0229】

【化80】



【0230】

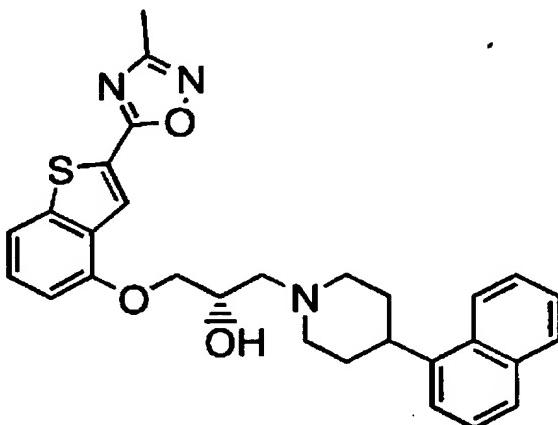
原料合成例61で得た(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール1.5gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0gを用い、実施例1と同様の反応操作により表題化合物1.5gを褐色結晶として得た。融点180-182°C

実施例46

(S)-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)-1-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾ(b)チオフェン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩

【0231】

【化81】



## 【0232】

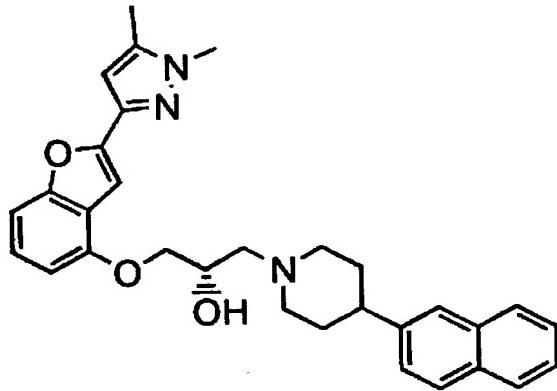
原料合成例61で得た5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール0.73gおよび4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン1.0gを用い、実施例1と同様の反応操作により褐色油状物1.5gを褐色結晶として得た。これを酢酸エチルに溶解し、1規程塩酸エーテル溶液を加え析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.5gを淡黄色結晶として得た。融点235℃以上(分解)

## 実施例47

(S)-1-(2-(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール 1/4水和物

## 【0233】

## 【化82】



## 【0234】

原料合成例63で得た(S)-3-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-1,5-ジメチルピラゾール0.2gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.15gから実施例1と同様の反応操作により表題化合物0.16gを得た。融点155-157℃

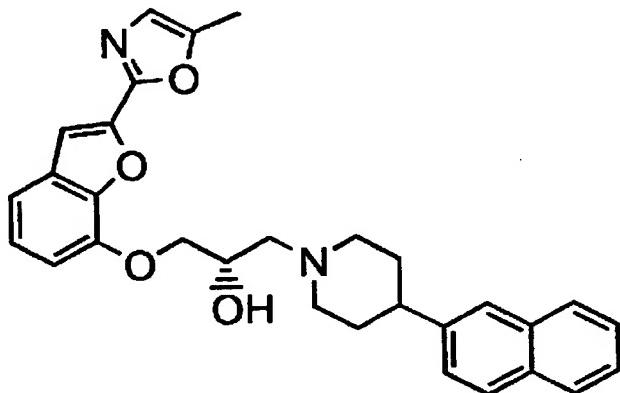
## 実施例48

(S)-1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-

プロパノール

【0235】

【化83】



【0236】

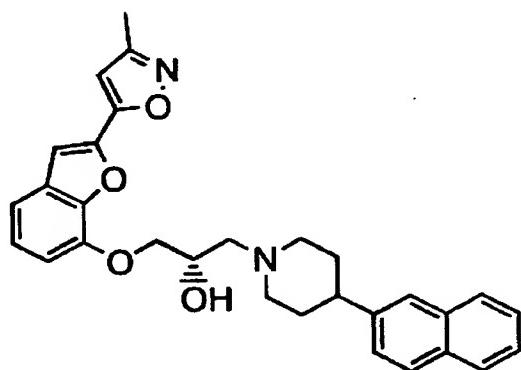
原料合成例65で得た2-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチルオキサゾール2.0gおよび(S)-グリシジルノシレート1.8gを用い原料合成例1と同様の反応操作により(S)-7-グリシジルオキシ-2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン1.5gを得た。次いで4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン0.7gと実施例1と同様の反応操作により表題化合物0.26gを得た。融点147-149°C

実施例49

(S)-1-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ベンゾ(b)フラン-7-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0237】

## 【化84】



## 【0238】

原料合成例66で得た5-(7-メトキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール2.04gをジクロロメタン30mlに溶解し、-40℃で攪拌しながら三臭化ホウ素3mlを滴下した。その後氷冷下で4時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、5-(7-ヒドロキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾールの赤色結晶1.96gを得た。このものと(S)-グリシジルノシレート2.5gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、炭酸カリウム2.48gを加え、50℃で3時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体2.38gを得た。この油状成績体と4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール20mlに溶解し、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として、表題化合物2.93gを得た。

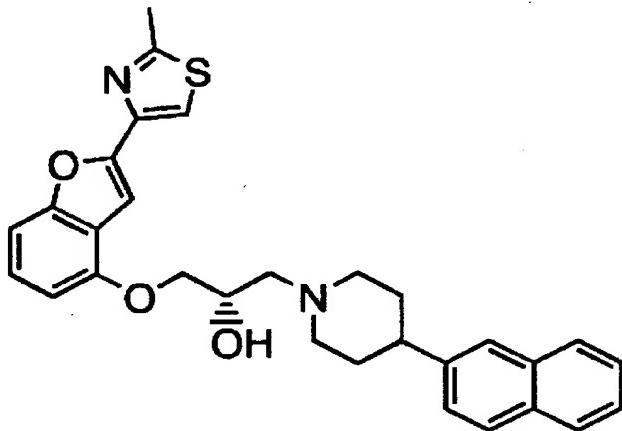
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.93-2.25 (m, 4H) , 2.33 (s, 3H) , 2.75-3.35 (m, 5H) , 3.65 (m, 2H) , 4.27 (m, 2H) , 4.48 (m, 1H) , 5.00 (bs, 1H) , 6.91 (s, 1H) , 7.11 (d, J=7.8, 1H) , 7.27 (t, J=7.8, 1H) , 7.34 (d, J=7.8, 1H) , 7.45-7.54 (m, 4H) , 7.74 (s, 1H) , 7.88 (m, 3H)

## 実施例5 0

(S) - 1 - (2 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0239】

【化85】



【0240】

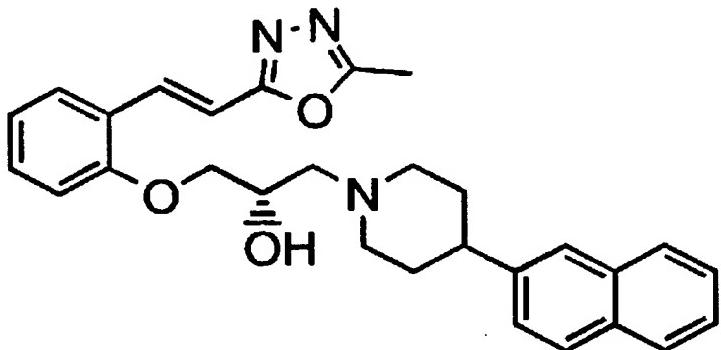
原料合成例6 7で得た4 - (4 - メトキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール2. 7 g および三臭化ホウ素7. 5 g を用い原料合成例5と同様の反応操作により4 - (4 - ヒドロキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール2. 0 g を黄色結晶として得た。これと(S) - グリシジルノシレート2. 9 g および炭酸カリウム3. 1 g を用い原料合成例2と同様の反応操作を行い (S) - 4 - (4 - グリシジルオキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール2. 1 g を褐色油状物として得た。この褐色油状物と4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン1. 5 g を用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0. 3 g を白色結晶として得た。融点148 - 150°C

## 実施例5 1

(S) - 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ビニル) フェニルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0241】

【化86】



【0242】

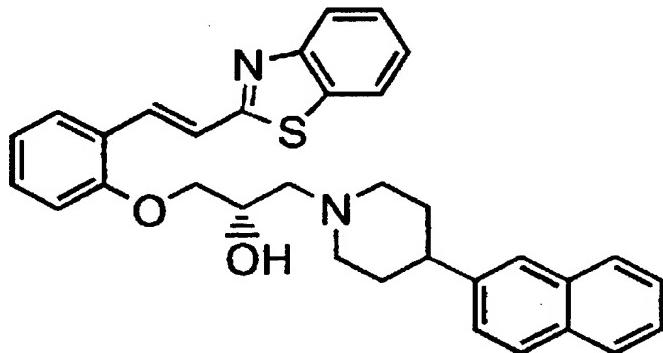
原料合成例68で得た、2-(2'-ヒドロキシスチリル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール1.5gのDMF溶液20mlに、炭酸カリウム2.0gを加え、さらに(S)-グリシジルノシレート1.9gを加えた後、40℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し油状物質1.3gを得た。この油状物質1.3gにメタノール50mlを加え、さらに4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0gを加えて3時間加熱環流した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することにより表題化合物1.0gを白色結晶として得た。融点105-106℃

実施例52

(S)-1-(2-(2-(ベンゾチアゾール-2-イル)ビニル)フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0243】

【化87】



【0244】

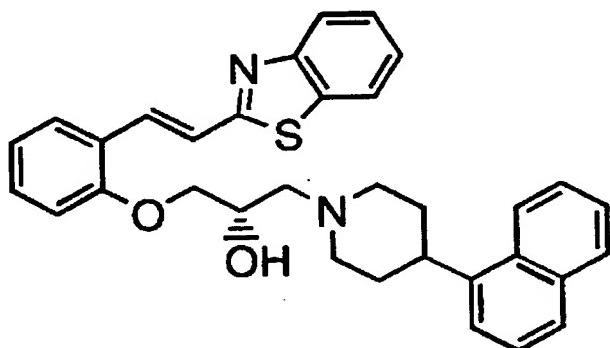
原料合成例69で得た2-(2'-ヒドロキシスチリル)ベンゾチアゾール2.5gにDMF溶液50mlに、炭酸カリウム5.0gを加え、さらに(S)-グリシジルノシレート2.4gを加えた後、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し黄色結晶の(S)-2-(2'-グリシジルオキシ)スチリルベンゾチアゾール2.7gを得た。この黄色結晶1.5gにメタノール50mlを加え、さらに4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0gを加えて3時間加熱環流した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することにより白色結晶1.3gを得た。融点125-127℃

実施例53

(S)-1-(2-(2-(ベンゾチアゾール-2-イル)ビニル)フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

【0245】

## 【化88】



## 【0246】

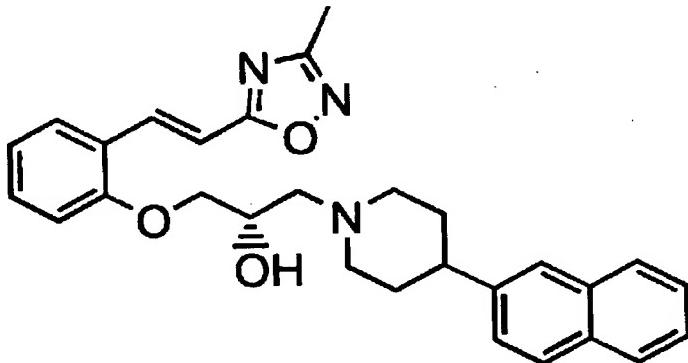
(S)-2-(2'-グリシジルオキシスチリル)ベンゾチアゾール0.9gと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン0.6gを用い、実施例53と同様の反応操作を行うことにより表題化合物0.98gを白色結晶として得た。融点  
146-148°C

## 実施例54

(S)-1-(2-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビニル)フェニルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール塩酸塩

## 【0247】

## 【化89】



## 【0248】

原料合成例70で得た5-(2'-ヒドロキシスチリル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール2.0gのDMF溶液50mlに、炭酸カリウム3.

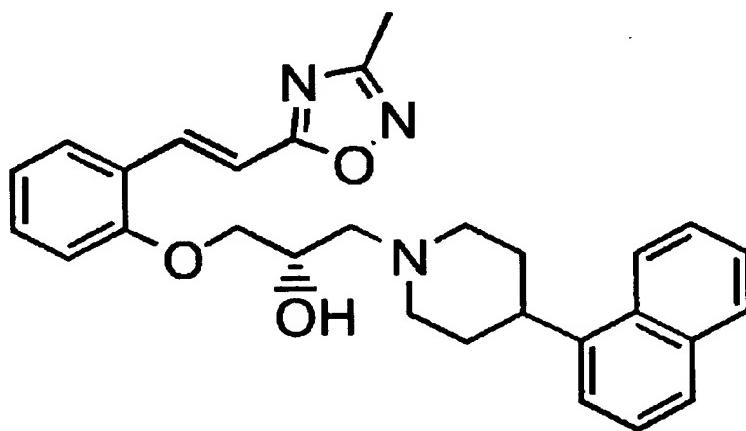
0 g を加え、さらに (S) - グリシジルノシレート 2.6 g を加えた後、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮すると油状の (S) - 5 - (2' - グリシジルオキシ) スチリル - 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 2.2 g を得た。このうち 1.2 g を用い、メタノール 50 ml に溶解し、4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 1.0 g を加えて 3 時間加熱環流した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム / メタノール）で精製し、得られた残渣に 1 M 塩酸 - メタノール溶液を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1.2 g を白色結晶として得た。融点 184 - 186°C

## 実施例 55

(S) - 1 - (2 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ビニル) フェニルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパンノール塩酸塩

【0249】

【化90】



【0250】

原料合成例 70 で得た 5 - (2' - ヒドロキシスチリル) - 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 1.0 g と 4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペリジン 1.0 g を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより表題化合物 0.6

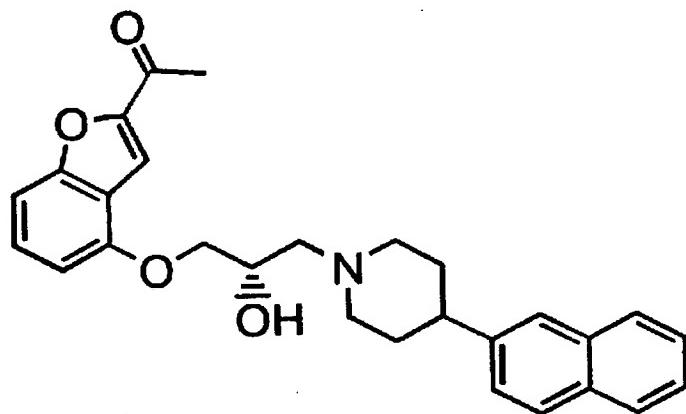
2 g を白色結晶として得た。融点 227-229°C (分解)

## 実施例 5 6

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン マレイン酸塩

【0251】

【化91】



【0252】

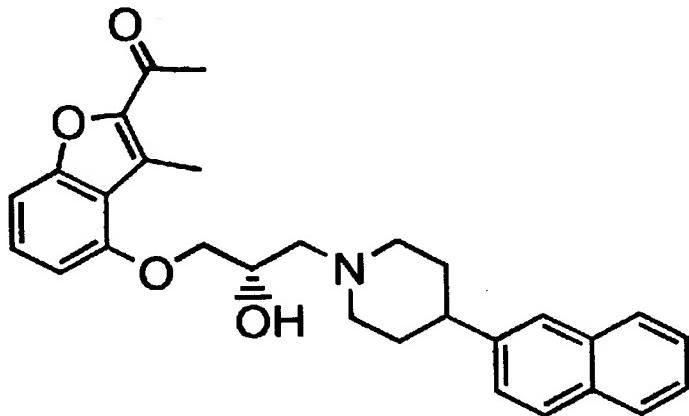
原料合成例 7 1 で得た (S)-4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン 0.52 g および 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 0.47 g を用い、実施例 3 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン 0.87 g を褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解し、マレイン酸 0.22 g を加え、析出した結晶を、イソプロパノール-酢酸エチルにて再結晶することにより、表題化合物 0.76 g を淡黄色結晶として得た。融点 153-155°C

## 実施例 5 7

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン マレイン酸塩

【0253】

【化92】



【0254】

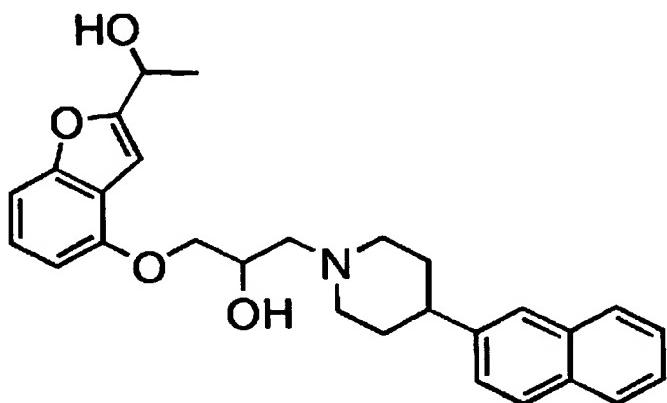
原料合成例72で得た(S)-4-グリシジルオキシ-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン0.60gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.51gを用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-3-メチルベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン1.1gを褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解し、マレイン酸0.25gを加え、析出した結晶を、イソプロパノール-酢酸エチルにて再結晶することにより、表題化合物0.82gを淡黄色結晶として得た。融点163-164°C

実施例58

1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イル)エタノール

【0255】

【化93】



【0256】

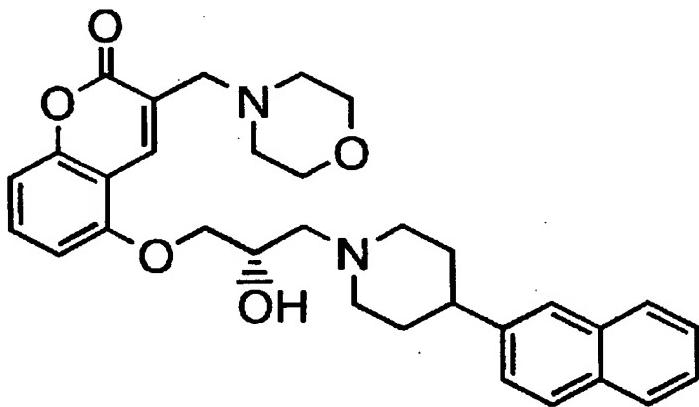
実施例56で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-イルメチルケトン0.30gメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム30mgを室温にて加え、20分間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去したところ、表題化合物0.24gを褐色結晶として得た。融点143-144°C

実施例59

(S)-5-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-3-モルホリノメチル-2-クロメノン

【0257】

## 【化94】



## 【0258】

5-ヒドロキシ-3-モルホリノメチル-2-クロメノンの赤色結晶2 gおよび(S)-グリシジルノシレート2 gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、炭酸カリウム3 gを加え、50℃で5時間加熱した。反応液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体1.10 gを得た。この油状成績体と4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール20mlに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として、表題化合物0.63 gを得た。

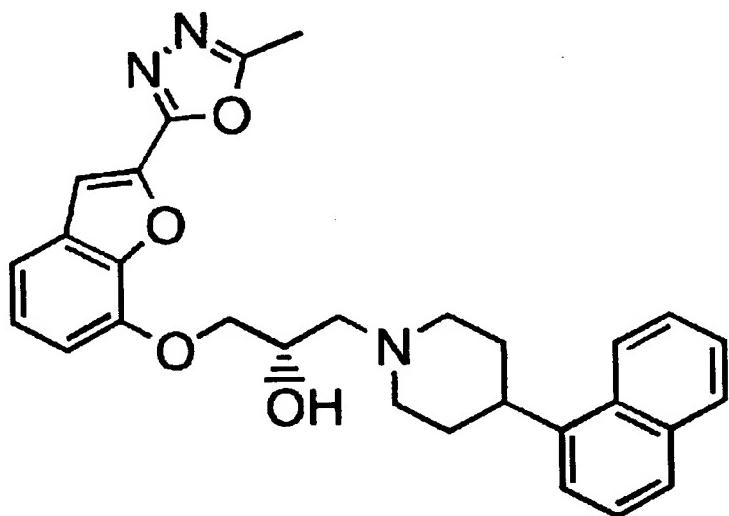
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.09-2.22 (m, 4H)、2.58 (m, 2H)、2.75-3.35 (m, 5H)、3.64 (m, 8H)、4.01 (s, 2H)、4.15 (m, 2H)、4.46 (m, 1H)、5.00 (bs, 1H)、6.99 (m, 2H)、7.46-7.57 (m, 4H)、7.75 (s, 1H)、7.88 (m, 3H)、8.31 (s, 1H)

## 実施例60

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)  
ベンゾ[b]フラン-7-イルオキシメチル)-2-(4-(ナフタレン-1-  
イル)ピペリジノ)エタノール

## 【0259】

【化95】



【0260】

7-メトキシ-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン 2 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、-8°Cで攪拌しながら三臭化ホウ素 2 ml を滴下した。その後氷冷下で 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、7-ヒドロキシ-2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フランの赤色結晶 1. 5 gを得た。これと (S)-グリシジルノシレート 2 g を DMF 100 ml に溶解し、さらに炭酸カリウム 1. 1 g を加え、50°Cで 2 時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 2 gを得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、表題化合物 1. 0 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 77-1. 83 (m, 4 H) , 2. 20-2. 25 (m, 2 H) , 2. 47-2. 66 (m, 3 H) , 2. 62 (s, 3 H) , 3. 04-3. 13 (m, 2 H) , 4. 17 (m, 2 H) , 4. 30 (

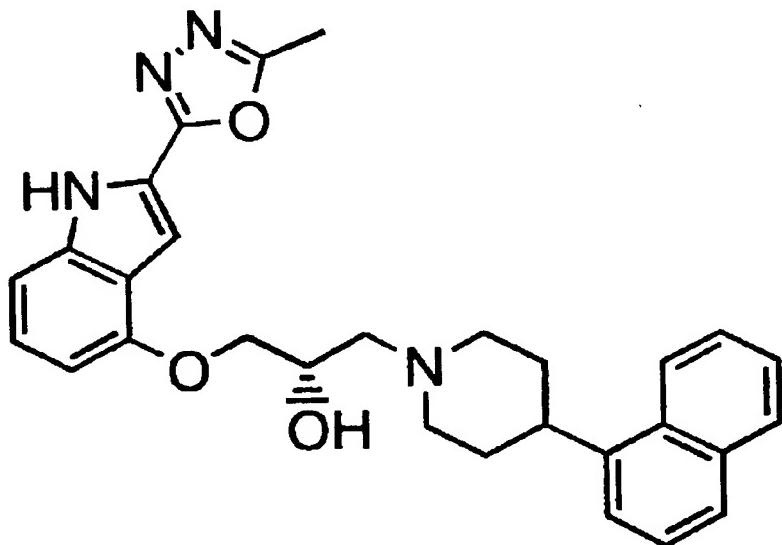
m、1 H)、5.02 (bs, 1 H)、7.17 (d, J = 7.8, 1 H)、7.32 (t, J = 7.8, 1 H)、7.40 (d, J = 7.8, 1 H)、7.50-7.58 (m, 4 H)、7.74 (s, 1 H)、7.81 (d, J = 7.8, 1 H)、7.93 (d, J = 7.8, 1 H)、8.23 (d, J = 7.8, 1 H)

## 実施例 6 1

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)インドール-4-イルオキシメチル)-2-(4-(ナフタレン-1-イル)ペリジノ)エタノール

【0261】

【化96】



【0262】

4-ヒドロキシ-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)インドールのジメチルホルムアミド溶液に(S)-グリシジルノシレート2 gと炭酸カリウム2 gを加え、50°Cで5時間加熱した。反応液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで、黄色結晶0.5 gを得た

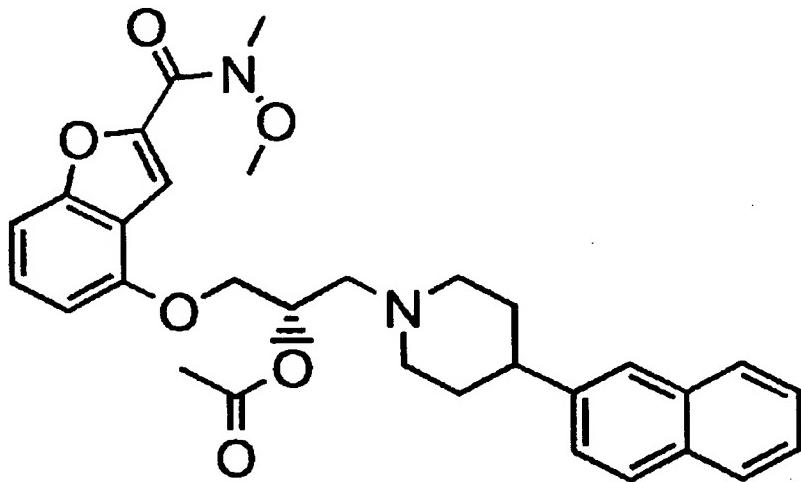
。この黄色結晶と4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノール10mlに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、表題化合物0.36gを黄色結晶として得た。融点203-205°C  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.81-1.86(m, 4H), 2.33-2.39(m, 2H), 2.51-2.66(m, 3H), 2.58(s, 3H), 3.08-3.16(m, 2H), 4.05(m, 1H), 4.16(m, 2H), 4.92(bs, 1H), 6.58(d, J=7.8, 1H), 7.05(d, J=7.8, 1H), 7.13-7.19(m, 2H), 7.41-7.56(m, 4H), 7.75(d, J=7.8, 1H), 7.90(d, J=7.8, 1H), 8.14(d, J=7.8, 1H), 12.16(s, 1H)

## 実施例62

(S)-4-(2-アセトキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド マレイン酸塩

【0263】

【化97】



【0264】

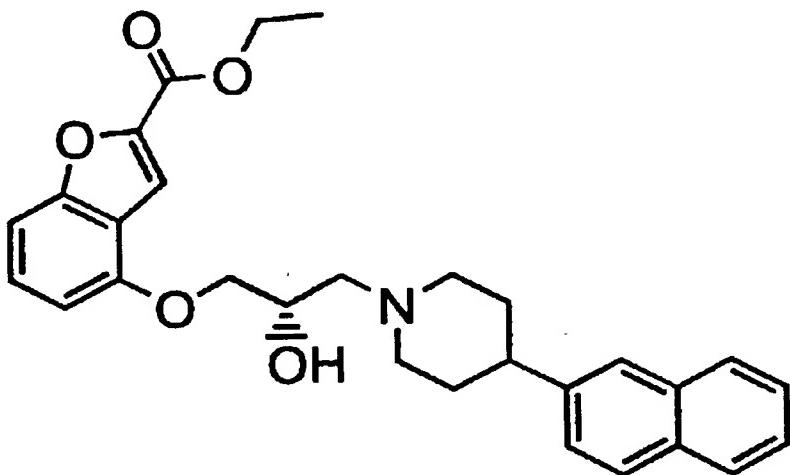
実施例6で得た(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド0.40gをピリジン20mlに溶解し、室温にて無水酢酸10mlを加え、一昼夜放置した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、(S)-4-(2-アセトキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルベンゾ(b)フラン-2-カルボキサミド0.34gを褐色油状物として得た。これをエタノールに溶解し、マレイン酸0.10gを加え析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.25gを淡黄色結晶として得た。融点125-127℃

## 実施例6 3

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル

【0265】

【化98】



【0266】

(S)-4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-カルボン酸エチルエステル3.3gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン2.7gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物5.1gを褐色油状物として得た。

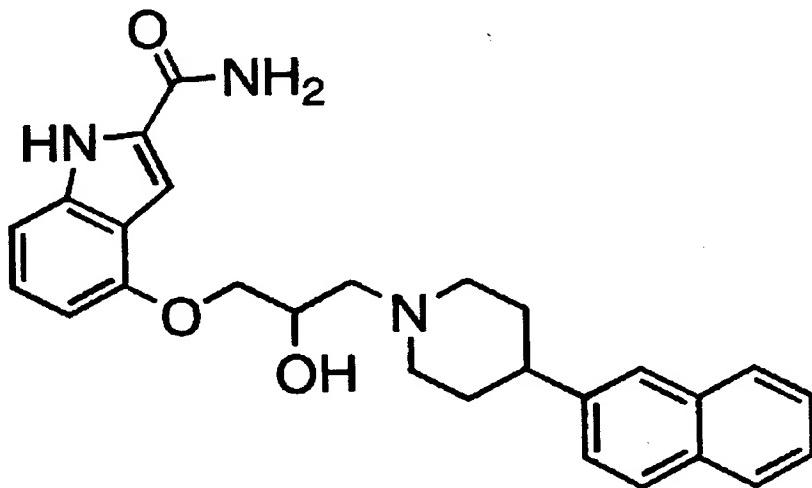
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42 (t, J=7.3, 3H)、1.87-1.99 (m, 4H)、2.20 (t, J=3.1, 1H)、5.0-2.54 (m, 1H)、2.63-2.74 (m, 3H)、3.05 (brd, J=10.7, 1H)、3.23 (brd, J=11.2, 1H)、4.13-4.25 (m, 3H)、4.45 (q, J=7.3, 2H)、6.72 (d, J=8.3, 1H)、7.21 (d, J=8.3, 1H)、7.35-7.49 (m, 4H)、7.67 (s, 1H)、7.68 (d, J=6.3, 1H)、7.81 (d, J=8.3, 3H)

## 実施例64

4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)インドール-2-カルボキサミド

【0267】

【化99】



【0268】

4-グリシジルオキシ-2-インドール1.8gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.4gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物1.8gを白色結晶として得た。融点200-202°C

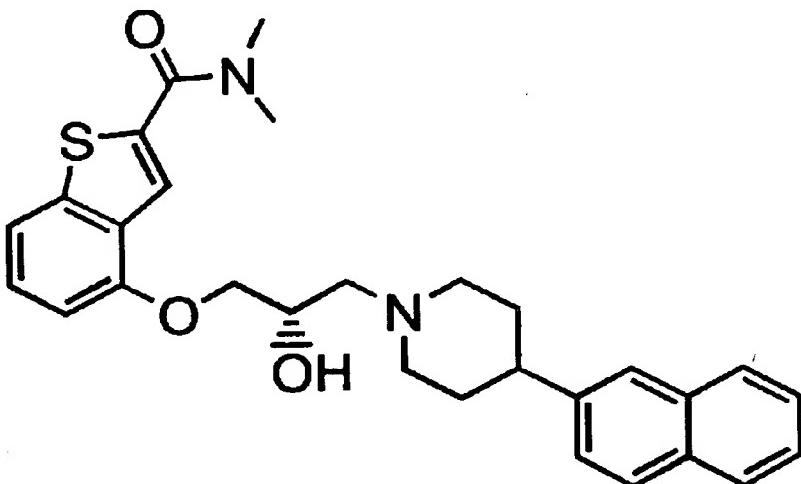
## 実施例65

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジ

ノ) プロピルオキシ) -N, N-ジメチルベンゾ( b) チオフェン-2-カルボ  
キサミド L-酒石酸

【0269】

【化100】



【0270】

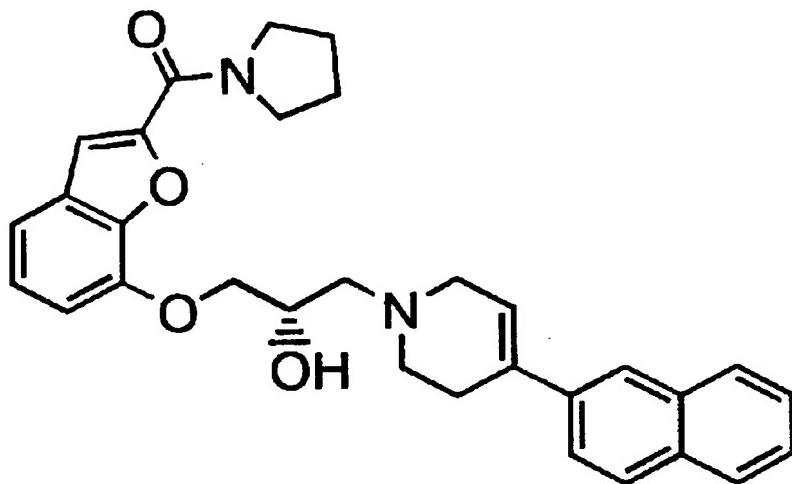
4-(グリシジルオキシ)ベンゾ( b) チオフェン-2-イル-N, N-ジメチルカルボキサミド 3. 5 g および 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 2. 0 g を用い、実施例 1 と同様の反応操作を行うことにより油状物を 2. 5 g 得た。これを、L-酒石酸 2. 0 g のエタノール溶液に溶解し、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1. 4 g を白色結晶として得た。融点 173 - 175 °C

実施例 6 6

(S)-1-(7-(2-ヒドロキシ-3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)ベンゾ( b) フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン

【0271】

## 【化101】



## 【0272】

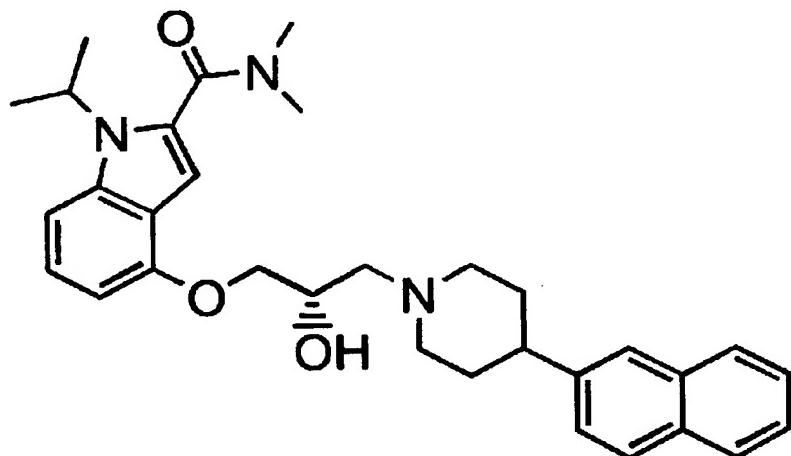
(S)-1-(7-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イルカルボニル)ピロリジン2. 1 g および3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン1. 8 g を用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより表題化合物2. 8 g を白色結晶として得た。融点114-116℃

## 実施例67

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-イソプロピル-N, N-ジメチルインドール-2-カルボキサミド

## 【0273】

【化102】



【0274】

(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-イソプロピルインドール-2-カルボン酸 2.5 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.63 g、トリエチルアミン 2.1 ml、シアノリン酸ジエチル 0.93 ml を用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 2.0 g を黄色油状物質としてを得た。

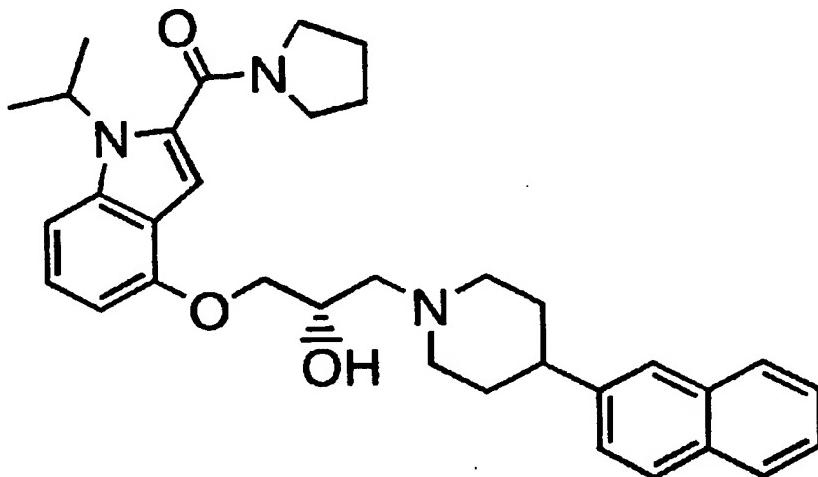
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.62 (d, J = 6.8, 6 H), 1.94 - 1.97 (m, 4 H), 2.24 (t, J = 3.1, 1 H), 2.44 - 2.54 (m, 1 H), 2.61 - 2.76 (m, 3 H), 3.05 (br d, J = 10.7, 1 H), 3.15 (s, 6 H), 3.23 (br d, J = 11.2, 1 H), 4.13 - 4.29 (m, 3 H), 4.79 (q, J = 6.8, 1 H), 6.54 (d, J = 6.8, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.13 - 7.15 (m, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H), 7.66 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 8.3, 3 H)

実施例68

(S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-イソプロピルインドール-2-カルボニル)ピロリジンマレイン酸塩

【0275】

## 【化103】



## 【0276】

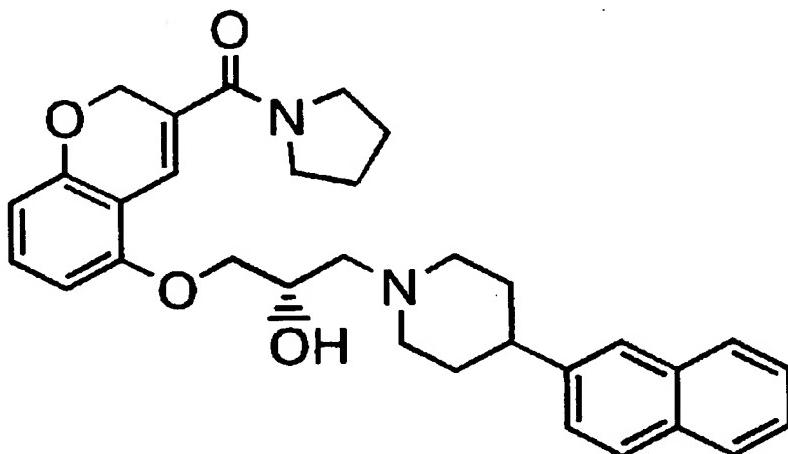
(S)-4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-1-イソプロピルインドール-2-カルボン酸 2.5 g、ピロリジン 0.44 g、トリエチルアミン 2.1 ml、シアノリン酸ジエチル 0.93 ml を用い、実施例3と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物を 2.1 g 得た。これを、エタノールに溶解しマレイン酸 0.4 g を加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物 1.2 g を淡黄色結晶として得た。融点 154-155°C

## 実施例69

(S)-1-(5-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)クロメン-3-イルカルボニル)ピロリジン

## 【0277】

## 【化104】



## 【0278】

1 - (5-ヒドロキシクロメン-3-イルカルボニル) ピロリジンの赤色結晶 2.0 g と (S)-グリシジルノシレート 2.0 g をジメチルホルムアミド 20 mL に溶解し、炭酸カリウム 3 g を加え、50°Cで3時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 3.27 gを得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジンをメタノール 20 mL に溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することにより表題化合物 0.12 g を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.91 - 2.02 (m, 8 H) , 2.17 (m, 2 H) , 2.48 - 2.70 (m, 3 H) , 2.96 (m, 1 H) , 3.15 (m, 1 H) , 3.54 (m, 4 H) , 3.73 (bs, 1 H) , 4.00 - 4.13 (m, 3 H) , 4.87 (s, 2 H) , 6.47 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) , 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) , 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) , 7.16 (s, 1 H) , 7.37 (m, 3 H) , 7.64 (s, 1 H) , 7.78 (m, 3 H)

## 【0279】

上記実施例と同様にして以下の化合物を合成することができる。

実施例70

(S) - 1 - (2 - (5-メチルオキサゾール-2-イル) - 1 H-インドール  
- 4-イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) - 2 -  
プロパノール

実施例71

(S) - 1 - (2 - (5-メチルオキサゾール-2-イル) - 1 H-インドール  
- 4-イルオキシ) - 3 - (4 - (4-クロロフェニル) ピペリジノ) - 2 - プ  
ロパノール

実施例72

(S) - 1 - (2 - (5-メチルオキサゾール-2-イル) - 1 H-インドール  
- 4-イルオキシ) - 3 - (4 - (3, 4-ジクロロフェニル) ピペリジノ) -  
2 - プロパノール

実施例73

(S) - 1 - (2 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)  
- 1 H-インドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (4-クロロフェニル) ピ  
ペリジノ) - 2 - プロパノール

実施例74

(S) - 1 - (2 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)  
- 1 H-インドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (3, 4-ジクロロフェニル)  
ピペリジノ) - 2 - プロパノール

実施例75

(S) - 1 - (2 - (4-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル) - 1 H-イ  
ンドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (3, 4-ジクロロフェニル) ピペリ  
ジノ) - 2 - プロパノール

実施例76

(S) - 1 - (2 - (5-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 H-イン  
ドール-4-イルオキシ) - 3 - (4 - (3, 4-ジクロロフェニル) ピペリジ  
ノ) - 2 - プロパノール

実施例77

(S) - 1 - (2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

## 実施例 7 8

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (4 - メチルフェニル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

## 実施例 7 9

(R) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (4 - メチルフェニル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

## 実施例 8 0

(S) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) - 2 - プロパノール

【0280】

## 実施例 8 1

(S) - 3 - (4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペリジノ) - 1 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 2 - プロパノール · 2 塩酸塩

4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン 11. 0 g と (S) - グリシジルノシレート 13. 0 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 15. 0 g を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状物 10. 0 g を得た。この油状物と 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペリジンをメタノール 100 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム / メタノール）にて精製した。得られた黄色油状物 10 g をアセトンに溶解し塩酸を加え塩

酸塩とした。エタノールにより再結晶させることにより表題化合物 7.0 g を淡黄色結晶として得た。融点 190°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.02-2.24 (m, 4H)、2.43 (s, 3H)、2.92 (m, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.35-3.48 (m, 2H)、3.71-3.81 (m, 2H)、4.13-4.23 (m, 2H)、4.57 (m, 1H)、6.89 (d, J=7.8, 1H)、7.08 (s, 1H)、7.26-7.31 (m, 2H)、7.37 (t, J=7.8, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.56-7.67 (m, 2H)、10.37 (bs, 1H)

#### 【0281】

#### 実施例 8 2

(S)-1-(2-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

#### 実施例 8 3

(S)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ)-2-プロパノール

#### 実施例 8 4

(R)-1-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

#### 実施例 8 5

(S)-1-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

#### 実施例 8 6

(S)-1-(2-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

ロパノール

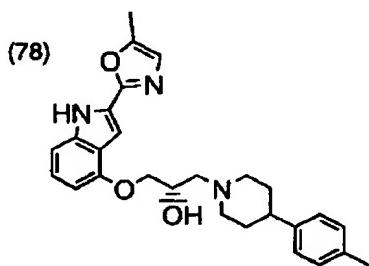
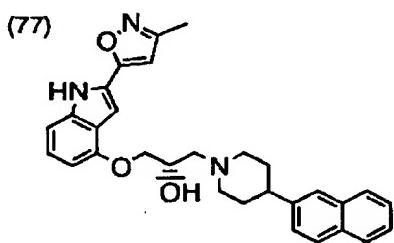
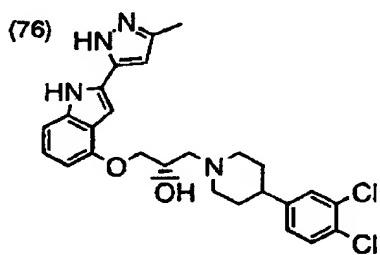
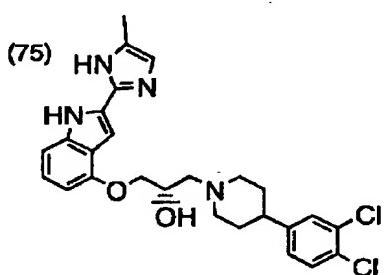
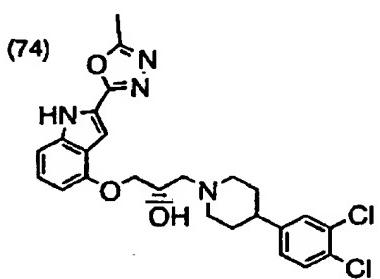
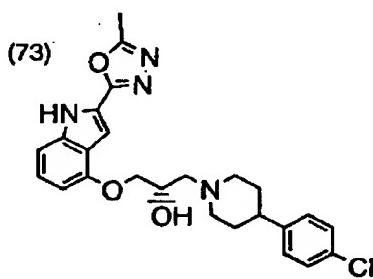
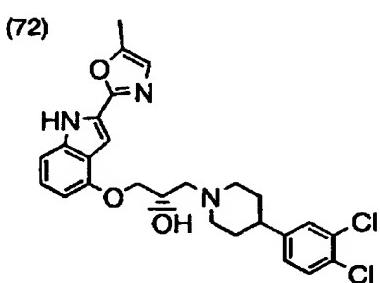
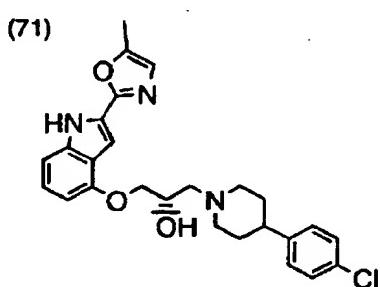
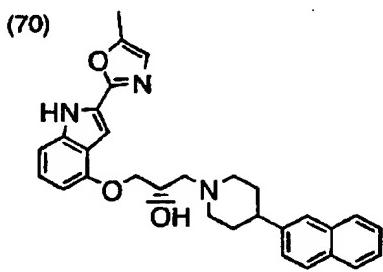
実施例87

(S)-1-(2-(5-メチルチアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール

上記実施例70~87の化合物の構造式は化105、化106の通りである。

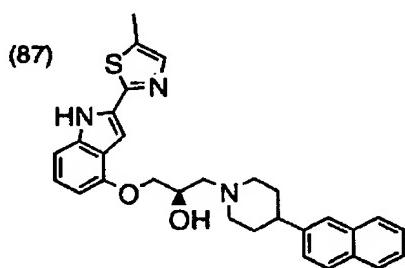
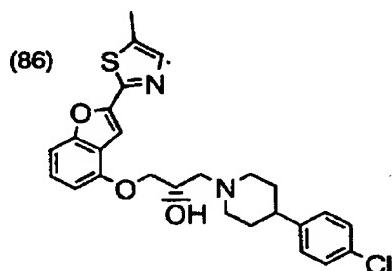
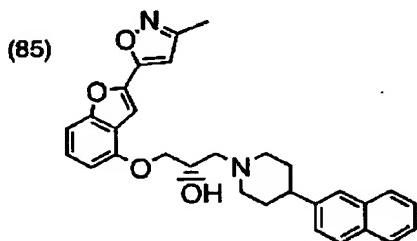
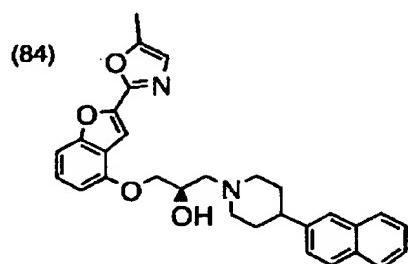
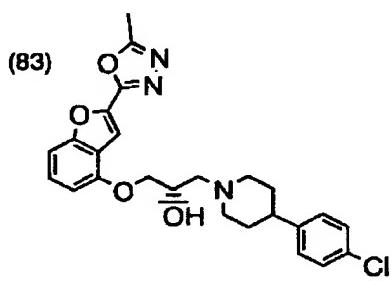
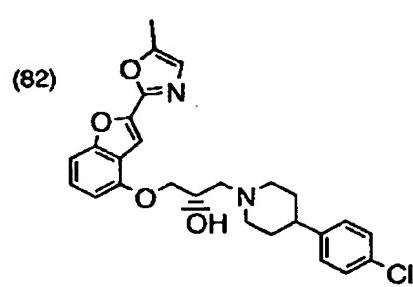
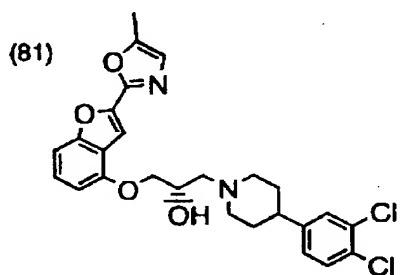
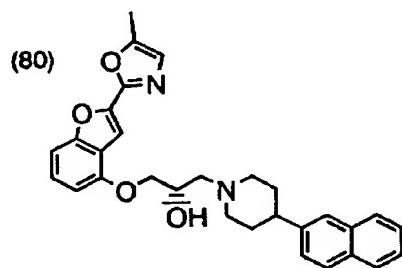
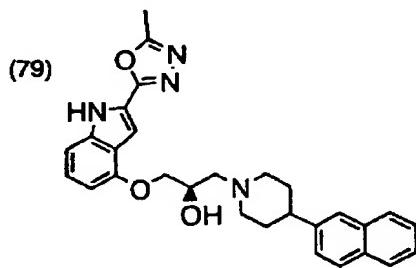
【0282】

【化105】



【0283】

【化106】



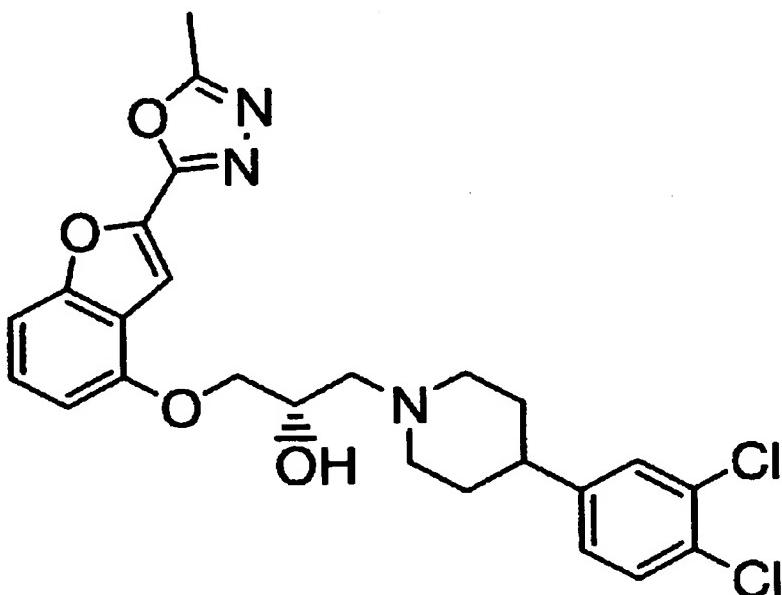
【0284】

## 実施例 8 8

(S)-1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジノ)-3-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩 1/4 水和物

【0285】

【化107】



【0286】

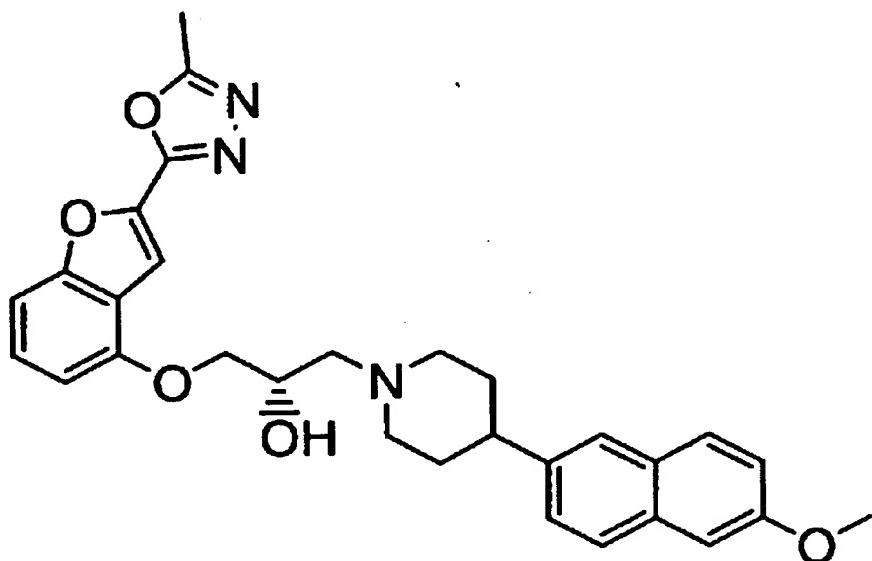
原料合成例39で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール23.0gおよび4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン18.6gを用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより、褐色油状物39.0gを得た。これをエタノールに溶解し、塩酸エーテル溶液を加え放置した。析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物23.5gを淡黄色結晶として得た。融点126-128℃

## 実施例 8 9

(S)-1-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-3-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール

【0287】

## 【化108】



## 【0288】

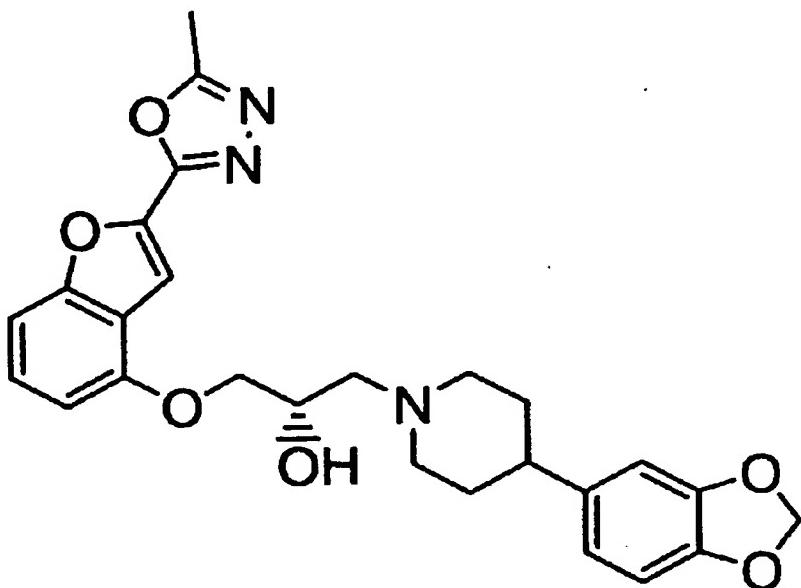
原料合成例39で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール1.4gおよび4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン1.2gを用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより粗結晶を得た。これを酢酸エチルにより再結晶させることにより表題化合物1.2gを白色結晶として得た。融点156-158°C

## 実施例90

(S)-1-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジノ)-3-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩1水和物

## 【0289】

## 【化109】



## 【0290】

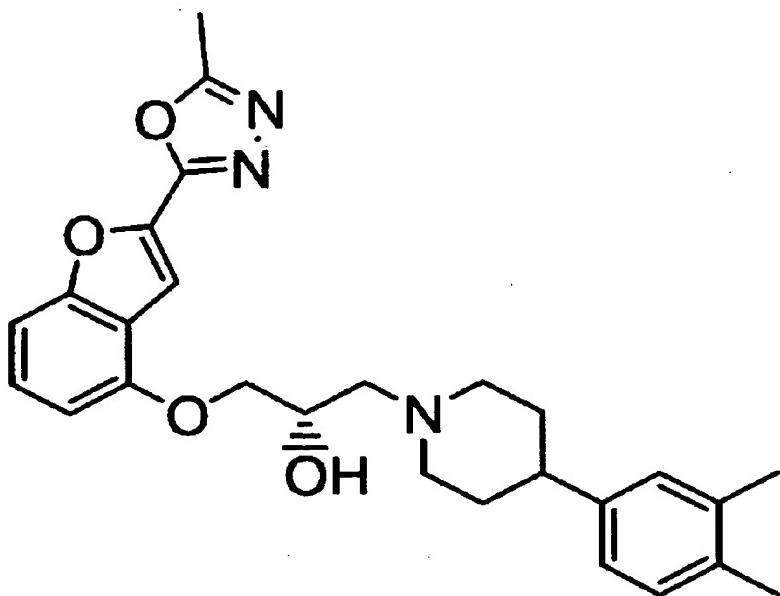
原料合成例39で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール0.50gおよび4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジン0.36gを用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物0.42gを得た。これをアセトンに溶解し、塩酸エーテル溶液を加えた。溶媒を減圧濃縮して得た粗結晶をイソプロパノール-酢酸エチル(2:1)混合溶媒により再結晶させることにより表題化合物0.27gを淡黄色結晶として得た。融点200-202℃

## 実施例91

(S)-1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジノ)-3-(2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩1水和物

## 【0291】

【化110】



【0292】

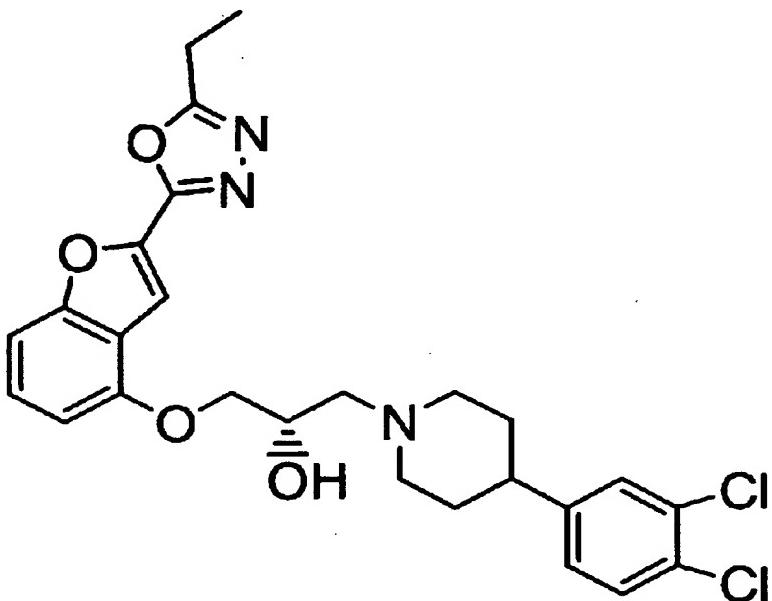
原料合成例39で得た(S) - 2 - (4 - グリシジルオキシベンゾ (b) フラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール 0. 50 g および 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) ピペリジン 0. 33 g を用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物 0. 64 g を得た。これをアセトンに溶解し、塩酸エーテル溶液を加えた。溶媒を減圧濃縮して得た粗結晶をイソプロパノール - イソプロピルエーテル (2 : 1) 混合溶媒により再結晶させることにより表題化合物 0. 33 g を淡黄色結晶として得た。融点 150 - 152 °C

実施例92

(S) - 3 - (4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペリジノ) - 1 - (2 - (5 - エチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ (b) フラン - 4 - イルオキシ) - 2 - プロパノール塩酸塩 1 / 2 水和物

【0293】

## 【化111】



## 【0294】

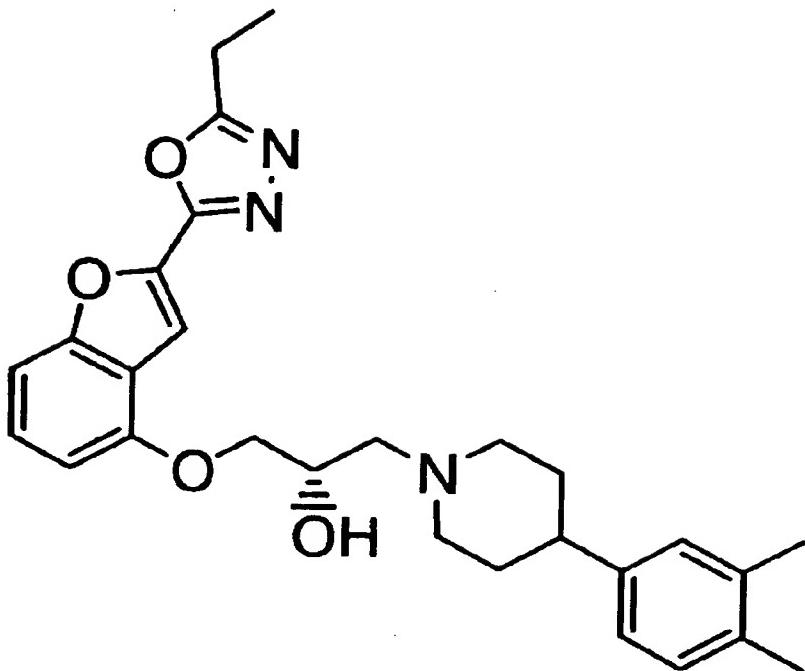
原料合成例76で得た、(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール0.50gおよび4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン0.40gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより得られた黄色油状物0.90gをアセトンに溶解し、塩酸エーテル溶液を加え塩酸塩とした。イソプロパノール-イソプロピルエーテルより再結晶させることにより表題化合物0.34gを白色結晶として得た。融点148-150℃

## 実施例93

(S)-3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジノ)-1-(2-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩1/2水和物

## 【0295】

【化112】



【0296】

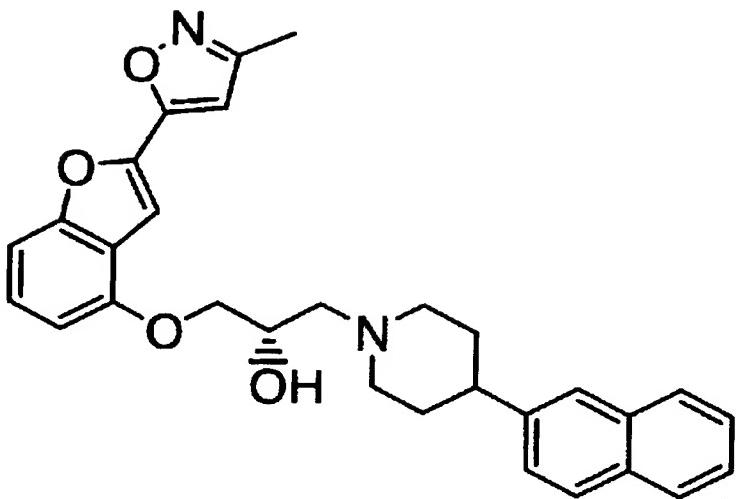
原料合成例76で得た、(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール3.0gおよび4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン2.0gを用い、実施例1と同様の反応操作を行うことにより得られた黄色油状物5.0gをアセトン-酢酸エチルに溶解し、塩酸エーテル溶液を加え塩酸塩とした。アセトン-酢酸エチルより再結晶させることにより表題化合物2.0gを淡黄色結晶として得た。融点178-180℃

実施例94

(S)-1-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)-2-プロパノール塩酸塩1/4水和物

【0297】

## 【化113】



## 【0298】

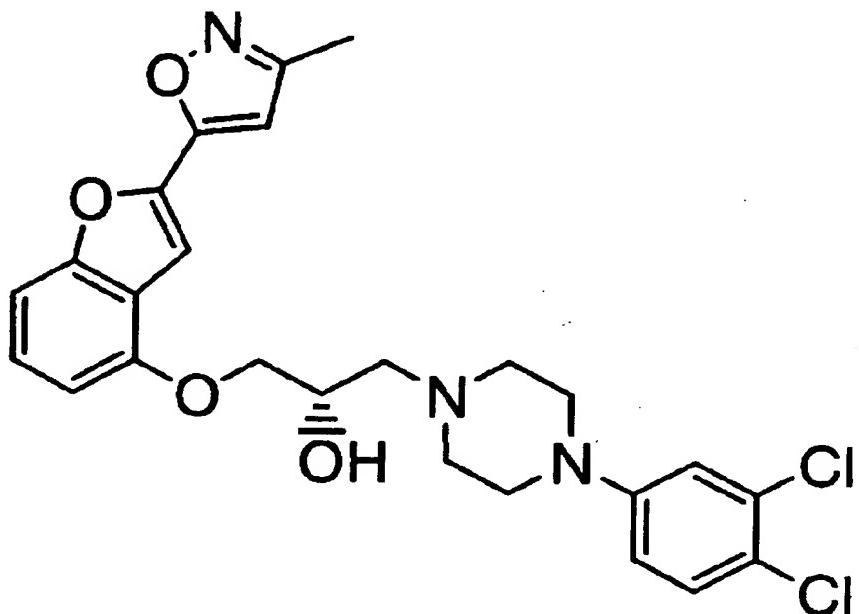
原料合成例79で得た(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール0.50gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.37gを用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物0.69gを得た。これを酢酸エチルに溶解し塩酸エーテル溶液を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.36gを白色結晶として得た。融点152-154℃

## 実施例95

(S)-1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩1/4水和物

## 【0299】

【化114】



【0300】

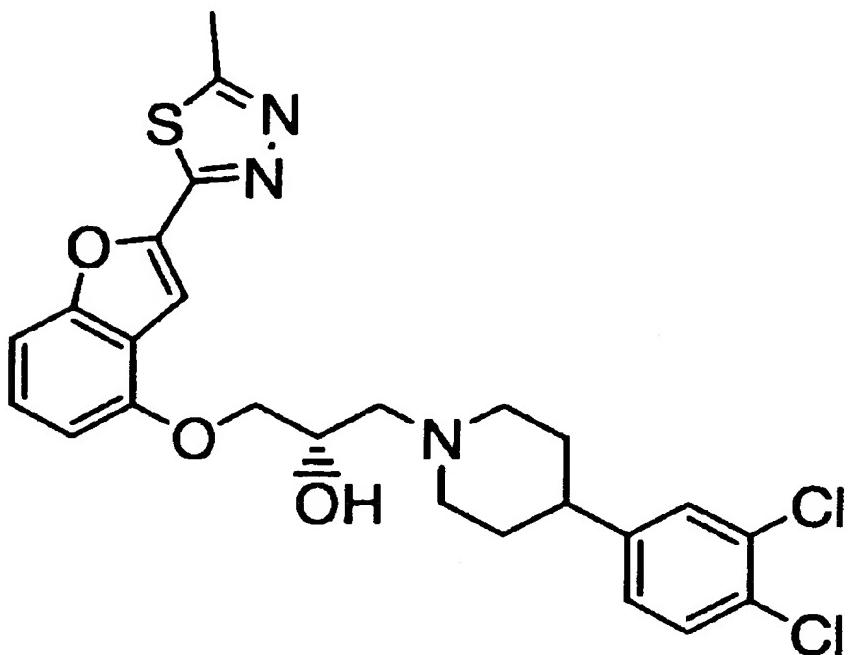
原料合成例79で得た(S)-5-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール0.50gおよび4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン0.40gを用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより褐色油状物0.60gを得た。これをイソプロパノールに溶解し塩酸エーテル溶液を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.36gを褐色結晶として得た。融点250℃以上

実施例96

(S)-1-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジノ)-3-(2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩1水和物

【0301】

【化115】



【0302】

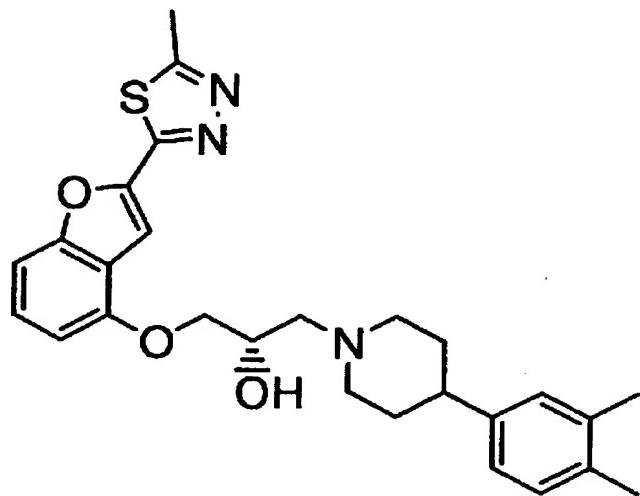
原料合成例82で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール0.35gおよび4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン0.28gを用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより、褐色油状物0.60gを得た。これをイソプロパノールに溶解し塩酸エーテル溶液を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.19gを淡黄色結晶として得た。融点220-222℃

実施例97

(S)-1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジノ)-3-(2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゾ(b)フラン-4-イルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩1水和物

【0303】

## 【化116】



## 【0304】

原料合成例82で得た(S)-2-(4-グリシジルオキシベンゾ(b)フラン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール0.35gおよび4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン0.32gを用い実施例1と同様の反応操作を行うことにより、褐色油状物0.50gを得た。これをイソプロパノールに溶解し塩酸エーテル溶液を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥することにより表題化合物0.21gを淡黄色結晶として得た。融点191-194℃

## 製剤処方例1

## 【0305】

本発明化合物のうち一般式(I)で表される化合物50mgを乳糖98mgとトウモロコシデンプン45mg、ヒドロキシプロピルセルロース3mgと錬合機中で十分に錬合する。錬合物を200メッシュの櫛に通し、50℃で乾燥し、さらに24メッシュの櫛に通す。タルク3mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgと混合し、直径9mmの杵を用いて重量200mgの錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

## 【0306】

実験例1：5-HT<sub>1A</sub>受容体結合試験

M. D. Hallらの方法 (J. Neurochem. 44, 1685-1686)

96(1985)に準じて試験を行った。

凍結保存しておいたラット海馬を湿重量の20倍容の50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)中でホモジナイズし、ホモジネートを500×gで10分間遠心した。その上清を40000×gで10分間遠心し、沈渣を37℃で10分間インキュベートした後、40000×gで10分間遠心した。さらに、沈渣に20倍容の50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)を加えてホモジナイズし、再度40000×gで10分間遠心した。沈渣に100倍容の1mM MnCl<sub>2</sub>を含む50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)を加えてホモジナイズしたものを膜液とした。96wellのプレートに25mlの被験物質溶液を加え、25mlの(<sup>3</sup>H)-8-OH-DPAT溶液(最終濃度2nM)を加え、37℃でプレインキュベーションしておいた膜液を0.45ml加えて、37℃で12分間インキュベーションした。終了後、反応液をGF/Bガラスフィルターで濾過し、50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)で5回フィルターを洗浄した。フィルターに残った放射能をTop Countにて測定した。全結合測定用には0.005N塩酸25mlを、また非特異的結合測定用には25mlのWAY-100635(最終濃度1M)を被験物質の代わりに加えたものを用いた。なお、全結合または非特異的結合の測定はquaduplicate、被験物質の測定はduplicateで行った。

IC<sub>50</sub>値を2点補補間法を用いて算出し、それぞれの試験のKd値から下記の式を用いてKi値を計算した。

$$Ki = IC_{50} / (1 + C / Kd)$$

IC<sub>50</sub>: 50%結合阻害濃度、C: リガンドの濃度

### 【0307】

#### 実験例2: 5-HTトランスポーター結合試験

Habert, E. らの方法(Eur. J. Pharmacol., 118; 107-114(1985))に準じて試験を行った。

ラット大脳皮質を氷冷した50mmol/L Tris-HCl緩衝液(pH7.4)中でポリトロンでホモジナイズする。1000×g、10分、4℃の遠心操作を行い、上清を別の遠心管に移す。40000×g、20分、4℃の遠心

操作を行い、沈渣に 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加え懸濁する。37°Cで10分インキュベート後、40000×g、20分、4°Cの遠心操作を行い、120 mmol/L NaCl、5 mmol/L KC1 を含む 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁する。 (脳湿重量の100倍に希釈) これを膜液とした。結合阻害試験には終濃度 0.2 nmol/L に調製した (<sup>3</sup>H) パロキセチンと 25°Cで90分間プラスチック試験管内で反応させる。全結合としては溶媒を、非特異的結合には終濃度 1.0 μmol/L のフルボキサミンを用いる。セルハーベスタを用い、0.1% ポリエチレンイミン処理した GF/B ガラスフィルターに濾過して反応終了させ、氷冷した 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 3 mL で3回洗浄する。β plate にて放射能活性を測定した。

実験例1、2の結果、本発明化合物の 5-HT<sub>1A</sub>受容体結合試験および 5-HT トランスポーター結合試験に対する両 K<sub>i</sub> 値は、0.1~100 nM 以下を示した。

#### 【0308】

##### 実験例3：体温低下拮抗作用

8-OH-DPAT による体温低下に対する被検化合物の拮抗作用より、被検化合物の脳内移行性を証明すると共に、被検化合物が 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してアゴニストとして作用するのか、アンタゴニストとして作用するのかを判別した。ddY 系雄性マウスの直腸温を、デジタル式サーミスター温度計 (KN-91、夏目製作所) を用い測定した (前値)。その後、被検化合物を経口あるいは非経口投与し、一定時間後に 8-OH-DPAT 1 mg/kg を皮下投与し、30 分後に直腸温 (後値) を測定した。

実験例3の結果、本発明化合物は 0.1~100 mg/kg の経口投与によって、8-OH-DPAT で引き起こされる体温低下に拮抗することにより、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してアンタゴニストであり、また、このことから本発明化合物のバイオアベイラビリティーおよび脳内移行性が優れていることが示唆された。

#### 【0309】

##### 実験例4：強制水泳試験

被験物質を ddY 系雄性マウスに経口あるいは非経口投与し、一定時間後にマウスを水槽内（材質：塩化ビニール、色：黒、内径：10 cm、高さ：25 cm、水深：15 cm、水温：25°C）に入れ、6分間のテスト試行を行った。動物の動きを水槽の真上に設置した CCD カメラを介してビデオに記録し、画像解析システム／強制水泳解析プログラム（（株）ニューロサイエンス：Video image motion analyzer (AXIS series) / (TARGET / 7M)）を用いて、水泳開始 2 - 6 分の 4 分間の無動時間の解析を行った。

実験例 4 の結果、従来の SSRl が作用発現に数日かかるのに対し、本発明化合物は、単回の 0.1 ~ 100 mg/kg 経口投与によって、有意に無動時間を短縮させた。このことより、本発明化合物は従来の SSRl に比べ、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえることが示唆された。

#### 【0310】

##### 【発明の効果】

本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また 5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害（OCD）、パニック障害、社会不安障害（social phobia）、季節性感情障害（seasonal affective disorder）、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害（PTSD）、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー（feeding disorders）、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常、ドラッグの濫用等の治療においても有用である。

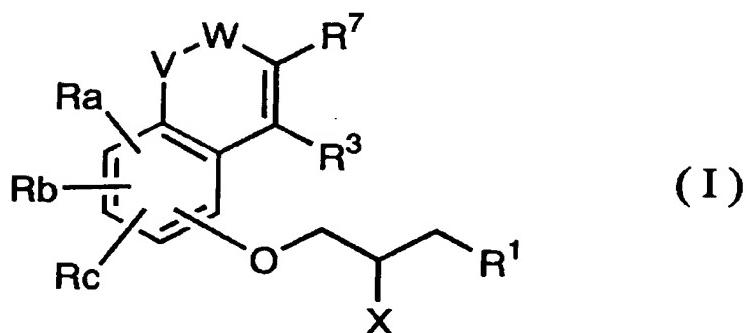
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対し高い親和性と5-HT再取り込みの阻害作用を併せ持ち、抗うつ作用発現の速い抗うつ薬等を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式

【化1】



(式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。)

により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号 平成11年 特許願 第277384号  
受付番号 59900951693  
書類名 特許願  
担当官 東海 明美 7069  
作成日 平成12年 1月11日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】 申請人  
【識別番号】 000006725  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
【氏名又は名称】 吉富製薬株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100066304  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 吉富  
【氏名又は名称】 製薬株式会社内  
高宮城 勝

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000006725]

1. 変更年月日 1990年 8月15日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 吉富製薬株式会社
2. 変更年月日 2000年 4月 1日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 ウエルファイド株式会社
3. 変更年月日 2001年10月 1日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社
4. 変更年月日 2001年10月 1日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社